

LAURÉATS DU PRIX GAIRDNER DU CANADA 2026

Explorez la science derrière les grandes
avancées d'aujourd'hui



TABLE DES MATIÈRES

À propos de la Fondation Gairdner	3
Découvrez les lauréats des prix Gairdner 2026	4
À propos de Gairdner Connects	6
À propos de cette collection	7

ARTICLES SUR LES LAURÉATS GAIRDNER

Karen Maxwell	8
<i>Bactéries c. virus attaquant les bactéries: la lutte contre la résistance aux antibiotiques</i>	
Aaron Phillips	15
<i>Un choc au système: Rétablir la fonction de la tension artérielle après une lésion de la moelle épinière</i>	
Jeffery W. Kelly	22
<i>Prévenir le mauvais repliement des protéines: la lutte contre les agrégats de protéines toxiques</i>	
John R. Yates III, Ruedi Aebersold et Matthias Mann	28
<i>Protéomique: Comment nous savons ce que nous savons sur les protéines</i>	
Wolfgang Baumeister	38
<i>Zoom sur les molécules biologiques: une nouvelle perspective</i>	
John D. Clemens et Jan Holmgren	45
<i>De la découverte à la distribution: mettre le vaccin oral contre le choléra à la disposition du monde entier</i>	

À PROPOS DE LA FONDATION GAIRDNER

La mission de la Fondation Gairdner est de célébrer, d'informer et d'inspirer l'excellence scientifique à travers le monde.

Créée en 1957 par le philanthrope canadien James Gairdner, la Fondation Gairdner se consacre à reconnaître l'excellence de la recherche scientifique qui fait progresser le traitement des maladies et soulage la souffrance humaine. **Grâce aux Prix Canada Gairdner de renommée internationale, la Fondation célèbre des découvertes d'avant-garde qui ont transformé la médecine moderne et amélioré des vies dans le monde entier.**

Gairdner rapproche également la science des gens. En réunissant des étudiants, des chercheurs, des décideurs et le public, la Fondation renforce les canaux qui sous-tendent la découverte au Canada et son impact à l'échelle mondiale. Par le dialogue, la sensibilisation et l'éducation, Gairdner favorise une société informée et inspire la prochaine génération d'innovateurs scientifiques à relever les défis auxquels est confronté le monde d'aujourd'hui.

EN CHIFFRES

5 PRIX CANADA GAIRDNER
INTERNATIONAL
Pour l'excellence en recherche biomédicale

2 PRIX CANADA GAIRDNER
MOMENTUM PETER GILGAN
Pour les chercheurs en milieu de carrière exceptionnels

1 PRIX CANADA GAIRDNER
EN SANTÉ MONDIALE JOHN DIRKS
Pour les réalisations exceptionnelles en recherche en santé mondiale

443 PRIX DÉCERNÉS
à des scientifiques
de plus de **40** pays

103
Lauréats des
Prix Gairdner
ont ensuite
remporté le
prix Nobel



20 | **6000+**
TOUCHER
apprenants chaque année

UNIVERSITÉS
CANADIENNES

grâce à des programmes de sensibilisation
qui offrent aux Canadiens un accès à des
scientifiques de renommée mondiale



DÉCOUVREZ LES LAURÉATS DE 2026

PRIX INTERNATIONAL CANADA GAIRDNER

Récompensé pour avoir établi les fondements de la protéomique moderne des systèmes grâce à des innovations transformatrices dans la mesure quantitative des protéines, des technologies de spectrométrie de masse et l'analyse informatique.



John R. Yates III

Professeur John Lytton Young, Département de biologie structurale et computationnelle intégrative, Scripps Research, La Jolla, CA, États-Unis



Ruedi Aebersold

Professeur émérite, biologie des systèmes moléculaires, Institut de biologie des systèmes moléculaires, Département de biologie, École polytechnique fédérale de Zurich (ETH), Suisse



Matthias Mann

Directeur, Département de protéomique et de transduction des signaux, Institut Max Planck de biochimie, Martinsried, Allemagne



Récompensé pour avoir développé la tomographie cryoélectronique, une méthode qui permet de visualiser les structures moléculaires à l'intérieur de cellules intactes à une résolution quasi native, créant un nouveau moyen d'étudier l'architecture cellulaire et révélant le fonctionnement interne de la vie au niveau moléculaire.



Wolfgang Baumeister

Directeur émérite et membre scientifique, Institut Max-Planck de biochimie, Martinsried, Allemagne; professeur distingué, Université ShanghaiTech, Chine

Récompensé pour la découverte du médicament anti-agrégation tafamidis, le premier traitement efficace contre une maladie amyloïde humaine, en particulier l'amylose à transthyrétine, fournissant la première preuve pharmacologique que l'agrégation de protéines entraîne une neurodégénérescence.



Jeffery W. Kelly

Professeur de chimie H. Lutcher Brown, Département de chimie, Scripps Research, La Jolla, CA, États-Unis

DÉCOUVREZ LES LAURÉATS DE 2026

LE PRIX CANADA GAIRDNER EN SANTÉ MONDIALE JOHN DIRKS

Récompensé pour des avancées dans la compréhension de la maladie et de l'immunité au choléra, ainsi que pour le développement et l'évaluation de vaccins contre le choléra inactivé par voie orale sûrs, efficaces et abordables qui ont facilité la lutte contre le choléra dans le monde.



John D. Clemens

Conseiller scientifique principal auprès du directeur général, Institut international des vaccins, Séoul, Corée du Sud; professeur adjoint d'épidémiologie, École de santé publique Fielding, UCLA, Los Angeles, CA, États-Unis



Jan Holmgren

Professeur principal, Académie Sahlgrenska, Université de Göteborg, Suède

LE PRIX CANADA GAIRDNER MOMENTUM PETER GILGAN

Récompensé pour avoir découvert les stratégies moléculaires utilisées par les bactéries pour se défendre contre les virus, révélant comment les virus appelés bactériophages échappent à ces défenses, et établissant les bases de thérapies phagiques de précision de nouvelle génération pour lutter contre les infections résistantes aux antibiotiques.



Karen Maxwell

Professeure, Département de biochimie, Faculté de médecine Temerty, Université de Toronto, ON, Canada

Récompensé pour des travaux pionniers en vue de restaurer le contrôle de la pression artérielle après une lésion de la moelle épinière, de réduire les complications potentiellement mortelles, d'améliorer le fonctionnement quotidien et de transformer les soins cliniques pour les personnes vivant avec une paralysie.



Aaron Phillips

Professeur, Départements de neurosciences cliniques, de Sciences cardiaques, de Physiologie et de Pharmacologie, Université de Calgary; doyen associé, Innovation et commercialisation, École de médecine Cumming, Université de Calgary, AB, Canada

GAIRDNER CONNECTS

Gairdner Connects invite des scientifiques primés dans des collectivités à travers le Canada pour mobiliser, inspirer et susciter un dialogue. Ce faisant, le programme promeut des liens significatifs entre les scientifiques lauréats des Prix Canada Gairdner et la prochaine génération de chercheurs. **Au moyen d'événements interactifs, de visites en classe, de discussions communautaires et de ressources numériques, nous inspirons de futurs innovateurs et suscitons le dialogue sur le rôle de la science dans la réponse aux défis de la santé mondiale.**

Ce livret, élaboré en partenariat avec la **Canadian Association for Girls in Science (CAGIS)**, fait partie du programme de sensibilisation des étudiants de la Fondation Gairdner, qui vise à faire connaître la science dans les collectivités de partout au Canada.

TROUVEZ UN PROGRAMME PRÈS DE CHEZ VOUS

Visitez gairdner.org/fr pour découvrir Gairdner Connects, qui présente tous nos événements étudiants et nos ressources numériques.



gairdner
CONNECTS

À PROPOS DE CETTE COLLECTION

Cette collection présente les découvertes des lauréats des Prix Canada Gairdner 2026, qui comptent parmi les plus éminents chercheurs en biomédecine et en santé mondiale. Du fonctionnement interne de nos cellules aux nouvelles approches pour prévenir les maladies et améliorer les traitements, ces récits explorent des recherches qui façonnent l'avenir de la santé humaine.

Chaque article a été rédigé par une étudiante stagiaire de Gairdner, **Leanne Cherry**, étudiante de premier cycle en sciences cognitives et communications à l'Université McGill. Passionnée par la communication scientifique, Leanne souhaite rendre la recherche accessible et lutter contre la désinformation en matière de science et de santé.

Les articles ont également été revus par de jeunes évaluatrices de la **Canadian Association of Girls in Science (CAGIS)**, dont les commentaires réfléchis ont contribué à rendre les récits clairs, précis et intéressants pour les jeunes lecteurs.

Les illustrations sont l'œuvre de **Heather Ng-Cornish**, illustratrice et communicatrice établie en Ontario. Heather transpose son expérience en communication scientifique dans ses illustrations, créant des images claires, colorées et accessibles qui aident à donner vie aux idées scientifiques. Pour connaître davantage son travail, visitez www.heatherngcornish.com

À l'intérieur, vous découvrirez les fondements scientifiques de la recherche primée de cette année et explorerez des questions telles que :

- Comment les scientifiques peuvent-ils identifier, mesurer et étudier des milliers de protéines?
- Comment pouvons-nous empêcher les protéines mal repliées de causer des maladies?
- Comment les scientifiques peuvent-ils utiliser des images 3D pour voir à l'intérieur des cellules?
- Comment les vaccins oraux peuvent-ils aider à prévenir le choléra?
- Comment les virus peuvent-ils nous aider à combattre les bactéries résistantes aux antibiotiques?
- Comment la technologie peut-elle aider à réguler la pression artérielle après une lésion de la moelle épinière?

Nous espérons que cette collection suscitera votre curiosité, vous encouragera à poser des questions audacieuses et vous inspirera à imaginer des découvertes encore inédites.



LEANNE
CHERRY



HEATHER
NG-CORNISH

BACTÉRIES C. VIRUS ATTAQUANT LES BACTÉRIES : LA LUTTE CONTRE LA RÉSISTANCE AUX ANTIBIOTIQUES

DRE KAREN MAXWELL

PRIX CANADA GAIRDNER MOMENTUM PETER GILGAN

Professeure, Département de biochimie, Faculté de médecine Temerty,
Université de Toronto, ON, Canada

ABSTRAIT

La Dre Karen Maxwell a découvert des détails cruciaux sur la façon dont les bactéries se défendent contre les virus, et la façon dont ces virus attaquent. Les recherches de la Dre Maxwell marquent une avancée majeure dans le domaine de la thérapie par phages, qui nous permettrait de cibler les bactéries résistantes aux antibiotiques à l'aide de virus tueurs de bactéries, appelés phages.

ÉTUDIANTS ÉVALUATEURS :



ADRIENNE
11e année



DEEPA
11e année



RANEEM
12e année



VIENNA
12e année

Les antibiotiques sont une véritable bouée de sauvetage (au sens propre du terme) lorsqu'il s'agit de traiter les infections bactériennes. Avant les antibiotiques, une simple coupure de papier pouvait devenir mortelle. Mais malgré l'utilité des antibiotiques, nous sommes confrontés à un nouveau problème : la résistance aux antibiotiques. Parce que nous nous appuyons beaucoup sur les antibiotiques, nous avons donné aux bactéries trop de chances de s'adapter, les rendant beaucoup plus difficiles à combattre. La résistance aux antibiotiques constitue une menace sérieuse en santé mondiale – mais que se passerait-il si nous pouvions faire équipe avec le pire ennemi des bactéries pour gérer notre problème de résistance aux antibiotiques?

Les **bactériophages**, ou plus simplement phages, sont un type de virus qui ciblent et tuent uniquement des bactéries (**Figure 1**). La Dre Karen Maxwell, chercheuse et professeure en biochimie à l'Université de Toronto, a mis au jour des détails cruciaux sur la lutte entre les phages et les bactéries, explorant la façon dont les bactéries se défendent contre les phages, la façon dont les phages surmontent ces défenses et la façon dont elles continuent d'évoluer pour essayer de se surpasser. Les travaux de la Dre Maxwell peuvent nous aider à comprendre comment utiliser au mieux leurs interactions à notre avantage.



FIGURE 1

Un bactériophage, aussi appelé phage, est un type de virus qui ne cible et ne tue que les bactéries. Les bactériophages sont l'**entité biologique** la plus abondante et constituent les prédateurs les plus mortels pour les bactéries.

UTILISATION DES PHAGES POUR LUTTER CONTRE LES INFECTIONS BACTÉRIENNES

La phagothérapie repose sur l'idée que l'on peut utiliser ces virus bactéricides pour cibler les infections bactériennes chez l'humain et d'autres animaux. La phagothérapie présente également un énorme potentiel pour nous aider à lutter contre la résistance aux antibiotiques.

L'un des principaux avantages de l'utilisation des phages est que beaucoup n'infectent qu'une gamme limitée de **souches bactériennes**. Lorsque nous utilisons des phages contre une infection bactérienne, nous pouvons cibler spécifiquement les bactéries les plus résistantes aux antibiotiques actuels. Ce faisant, nous pouvons réduire le nombre de types de bactéries exposées à un traitement donné, ce qui leur donne moins de chances de s'adapter et de développer une résistance. La sélectivité des phages est également utile, car elle nous permet de cibler uniquement les bactéries nocives en laissant intact le reste de notre microbiome – les bactéries bénéfiques et les autres organismes qui vivent dans notre corps. Les antibiotiques généraux ne sont pas sélectifs de cette façon, ce qui signifie qu'ils peuvent permettre à plus d'espèces de bactéries de développer une résistance et pourraient également nuire à notre microbiome.

En même temps, nous devons nous rappeler que les antibiotiques constituent l'un des plus grands progrès de la médecine moderne. Bien que les antibiotiques généraux puissent nuire aux bonnes bactéries saines de notre organisme, le fait qu'ils ne soient pas sélectifs signifie aussi qu'ils peuvent attaquer un éventail plus large de bactéries nocives. Les antibiotiques ont été nécessaires pour réduire le taux de mortalité des infections bactériennes, et pour rendre d'autres interventions médicales comme le traitement du cancer, la chirurgie et même l'accouchement beaucoup plus sécuritaires. Si vous avez déjà eu une angine streptococcique, une pneumonie ou une infection à staphylocoque, il y a de fortes chances que vous ayez pris des antibiotiques.

ENTITÉ BIOLOGIQUE

Un être individuel qui est lié à des êtres vivants, ou est lui-même un être vivant. Bien que les virus partagent de nombreuses qualités avec les êtres vivants, ils ne sont pas techniquement considérés comme vivants, une idée qui sera élargie dans les sections à venir.

SOUCHE BACTÉRIENNE

Sous-groupe d'une espèce bactérienne. Par exemple, certaines souches de la bactérie E. Coli peuvent provoquer un empoisonnement alimentaire et vous rendre malade, tandis que beaucoup d'autres vivent en sécurité et naturellement dans votre corps.

Mais, compte tenu de l'ampleur du problème de la résistance aux antibiotiques, il est important d'examiner d'éventuelles alternatives médicales. En perçant les nombreux mystères de la dynamique phage-bactérie, des chercheurs comme la Dre Maxwell peuvent nous aider à donner vie à la phagothérapie.

COMMENT LES PHAGES UTILISENT LES BACTÉRIES POUR SE RÉPLIQUER

Une différence majeure entre les bactéries et les virus est que, bien que les bactéries puissent se reproduire seules, les virus peuvent seulement créer plus de copies d'eux-mêmes en prenant le contrôle d'une autre cellule de l'organisme, alors appelée cellule hôte. Le fait que les virus ont besoin d'une autre machine cellulaire pour se reproduire est l'une des raisons pour lesquelles les phages ne sont pas techniquement considérés comme des êtres vivants. Lorsqu'un phage veut se reproduire, il se fixe sur une bactérie et injecte son matériel génétique (**ADN ou ARN**) dans son hôte. Le matériel génétique peut alors utiliser la bactérie pour produire plus de phages.

Dans la **réplication lytique**, le matériel génétique du phage prend immédiatement la bactérie en otage, forçant la cellule à rediriger ses ressources vers la production de nouveaux phages (**Figure 2**). Finalement, la bactérie devient si pleine de phages qu'elle éclate et meurt, distribuant les phages à d'autres bactéries et permettant au cycle de recommencer.

ADN OU ARN

L'acide désoxyribonucléique (ADN) ou l'acide ribonucléique (ARN) sont deux formes différentes que les organismes et les agents utilisent pour stocker des instructions indiquant à une cellule comment fabriquer des protéines. Ces instructions déterminent finalement comment on se développe et fonctionne : elles font de nous qui nous sommes. Un virus peut avoir de l'ADN ou de l'ARN, mais jamais les deux en même temps.

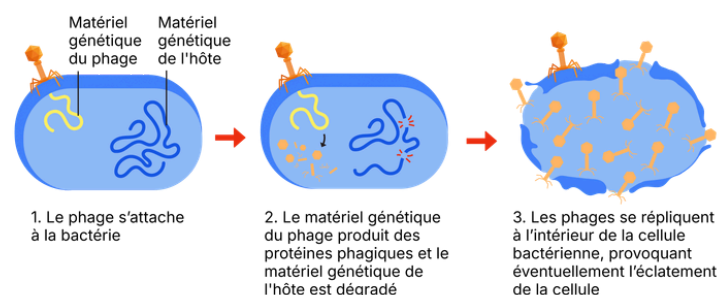
GÉNOME

Ensemble complet du matériel génétique d'un organisme.

FIGURE 2

Dans la **réplication lytique**, le matériel génétique du phage produit des protéines phages à l'intérieur de la cellule. La production de copies de ces protéines mène à l'éclatement de la cellule.

Réplication lytique



Réplication lysogénique

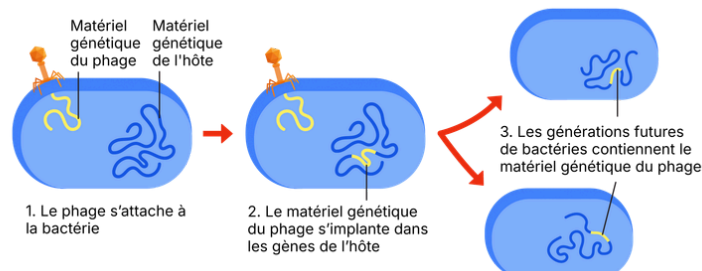


FIGURE 3

Dans la **réplication lysogène**, le matériel génétique du phage s'intègre au matériel génétique de la bactérie. Chaque nouvelle génération de bactéries contient désormais du matériel génétique phagique.

Dans la répllication lysogénique, par contre, le phage devient une sorte d'agent microscopique dormant, insérant discrètement son matériel génétique dans le génome de la bactérie et attendant un déclencheur particulier avant de démarrer un nouveau cycle de répllication lytique (**Figure 3**). Ces agents dormants sont appelés prophages, et comme ils font partie des gènes de la bactérie, ils peuvent être transmis aux futures générations de bactéries lors de la division de la cellule bactérienne.

COMBAT PHAGES-BACTÉRIES

Les bactéries peuvent utiliser des armes chimiques

Étant donné que les phages existent depuis des milliards d'années, il n'est pas surprenant que les bactéries aient développé différents mécanismes de défense anti-phages. Par exemple, certaines bactéries changeront la surface extérieure de leurs cellules pour empêcher les phages d'injecter du matériel génétique viral, presque comme s'ils portaient une combinaison-armure. D'autres bactéries ont appris à se sacrifier lorsqu'elles se rendent compte qu'elles ont été infectées afin d'empêcher les phages de se reproduire et d'attaquer d'autres bactéries. Malgré cette diversité, bon nombre de ces mécanismes de défense semblent dépendre de grands **complexes protéiques** que les bactéries fabriquent en combinant des protéines et d'autres parties de cellules.

Cependant, la Dre Maxwell et son équipe ont démontré qu'en plus d'utiliser et de produire des complexes protéiques, les bactéries peuvent fabriquer un composé chimique plus petit, appelé **métabolite**, pour se protéger contre les phages. L'équipe s'est intéressée plus particulièrement aux bactéries du sol appelées Streptomyces et ont découvert qu'elles produisent des métabolites empêchant les phages de se reproduire correctement. Les métabolites interfèrent avec l'ADN du phage à un stade précoce de son cycle de reproduction, un stade commun à presque toutes les espèces de phages. Cette découverte indique que la production de métabolites bactériens pourrait protéger contre une grande variété de phages. Nous savons déjà que de nombreuses bactéries produisent ces **métabolites**, mais jusqu'aux travaux de la Dre Maxwell, nous ne comprenions pas pourquoi. Nous savons maintenant que c'est un mécanisme de défense contre les phages, ouvrant une toute nouvelle ligne de questionnement sur la défense chimique des bactéries.

Les phages peuvent empêcher les bactéries de communiquer entre elles

Au-delà des produits chimiques qu'elles utilisent pour empêcher la répllication des phages, les bactéries utilisent également des signaux chimiques pour communiquer et

COMPLEXE PROTÉIQUE

Différentes chaînes d'acides aminés (les éléments constitutifs de la protéine) ou d'autres composants d'une cellule se liant les uns aux autres et formant une structure plus grande qui peut accomplir des tâches.

MÉTABOLITE

Petite molécule produite pendant ou à la suite d'un processus métabolique, comme la digestion ou une réaction chimique dans le corps.

DÉTECTION DE QUORUM

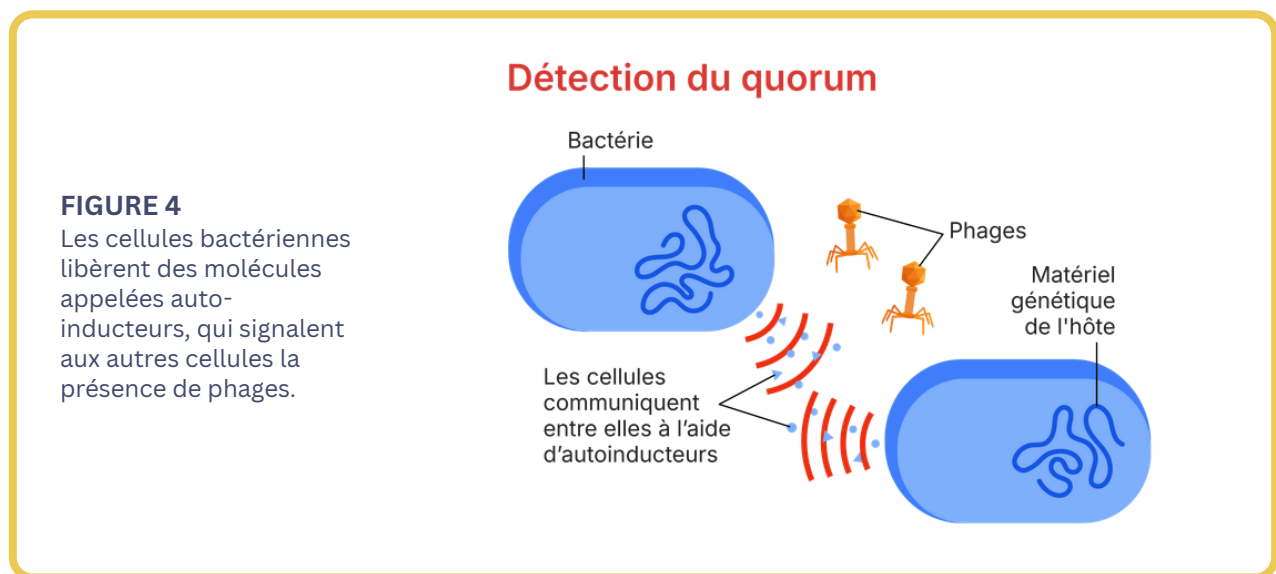
Forme de communication chimique entre les bactéries grâce à laquelle elles peuvent coordonner leur comportement en groupe.
communication between bacteria with which they can coordinate their behaviour as a group.

AUTO-INDUCTEUR

Produit chimique libéré par des bactéries spécifiquement pour coordonner le comportement d'un groupe de bactéries.

coordonner leur comportement dans un processus appelé **détection de quorum**. Cette forme de communication repose sur des molécules libérées par les bactéries, appelées **auto-inducteurs**.

Les auto-inducteurs s'accumulent à mesure que plus de bactéries sont présentes, et l'abondance de ces molécules permet aux bactéries de détecter lorsqu'elles sont entourées de nombreux voisins (**Figure 4**). Par la détection de quorum, les bactéries reconnaissent une forte concentration d'auto-inducteurs, ce qui leur indique qu'il est temps de s'unir et de combattre les phages. Ainsi, l'une des stratégies que la détection de quorum permet aux bactéries d'utiliser est de modifier collectivement la surface de leurs cellules. Dans un sens, les bactéries ont mis en place un bouclier collectif, rendant plus difficile pour les phages d'attaquer le groupe et d'injecter leur matériel génétique.



Malheureusement pour les bactéries, certains phages ont trouvé des moyens d'utiliser la détection de quorum à leur avantage. La Dre Maxwell a découvert une protéine phage qui peut interférer avec la communication de sa bactérie cible, *P. aeruginosa*. Cette protéine cible une partie des bactéries qui régulent de nombreux comportements de détection de quorum. Ainsi, les bactéries ont beaucoup plus de mal à communiquer et à coordonner leurs défenses contre les phages en tant que groupe. Cette découverte pourrait permettre aux scientifiques et aux médecins de développer de nouvelles façons d'interférer avec la communication bactérienne pendant les infections. L'idée est que, si nous pouvons empêcher les bactéries de communiquer, nous aurons peut-être plus de facilité à lutter contre les infections bactériennes.

La Dre Maxwell a démontré que les phages ciblent non seulement la détection de quorum pour empêcher la coordination bactérienne, mais utilisent en réalité les signaux de détection de quorum bactérien pour soutenir leur propre coordination. Les phages utilisent les signaux chimiques pour envoyer des phages nouvellement produits seulement aux bactéries qui n'ont pas encore été infectées, rendant leurs attaques plus efficaces et plus répandues tout en réduisant le nombre de phages qui se gaspillent. Cette méthode a été appelée « **l'effet anti-Kronos** » pour signifier comment elle aide à préserver la progéniture phage – contrairement à Kronos, l'ancien dieu grec dont la méthode a donné son nom, connu pour manger ses propres enfants.

Les recherches de la Dre Maxwell ont également montré que les phages peuvent changer la surface de leur cellule hôte pour les aider à transmettre plus facilement leur matériel génétique, une propriété qui n'avait été observée que dans d'autres types de virus. Pour mieux comprendre le conflit entre phages et bactéries grâce à ces découvertes, nous pourrions aussi améliorer l'application des traitements à base de phages.

Les bactéries peuvent utiliser l'information génétique virale à leur avantage

Bien que les prophages puissent éventuellement devenir actifs et amorcer un cycle de réplication lytique – tuant alors l'hôte – la Dre Maxwell a découvert que les prophages peuvent, dans certains cas, protéger leurs bactéries hôtes pour qu'elles ne contractent pas une autre infection virale. Elle et son équipe ont d'abord attiré l'attention sur ce phénomène en 2016, puis en 2024, ils ont précisé davantage l'idée en démontrant qu'une protéine produite à partir de l'ADN d'un prophage pouvait bloquer la réplication d'un phage différent, transformant ainsi un ancien envahisseur viral en une partie du système immunitaire de la bactérie. Cette observation souligne que la relation entre les bactéries et les phages est beaucoup plus compliquée qu'une simple bataille entre prédateur et proie.

LES RECHERCHES DE LA DRE MAXWELL : IMPORTANTES POUR LA THÉORIE ET LA PRATIQUE

Comme nous l'avons mentionné, les phages sont assez sélectifs quant aux bactéries qu'ils attaquent. Même des bactéries appartenant à la même espèce peuvent différer les unes des autres, et il peut être difficile de savoir exactement quelle souche cause une infection. La phagothérapie exige que le phage soit adapté à la souche bactérienne, et si nous ne savons pas quelle souche nous combattons, il peut être difficile de cibler correctement l'infection.

Heureusement, des chercheurs comme la Dre Maxwell continueront de percer les mystères de la lutte phages-bactéries, ce qui non seulement nous aidera à améliorer les médicaments à base de phages, mais facilitera plus largement la lutte à la résistance aux antibiotiques. Dans son laboratoire, la Dre Maxwell dirige la prochaine génération de scientifiques, ouvrant la voie à de futurs chercheurs et chercheuses et démontrant que son impact se fera sentir pendant de nombreuses années.

Article rédigé par Leanne Cherry

Illustré par Heather Ng-Cornish

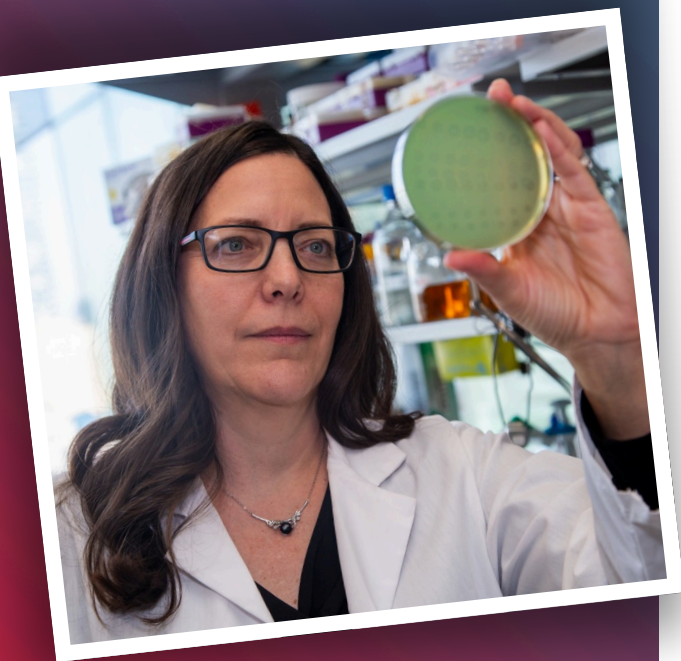
Cet article a été revu par la Dre Karen Maxwell et ses collègues du point de vue de sa précision et de son accessibilité.

“

Une grande partie de notre travail de scientifiques consiste à nous remettre en question les uns les autres. Nous démontons les arguments de chacun et c'est précisément l'objet de la science. Je pense que les étudiants doivent avoir confiance en eux et en leurs idées, mais aussi être suffisamment résilients pour affronter les critiques lorsqu'on leur signale des problèmes dans leur démarche scientifique.

”

- Karen Maxwell



RENCONTREZ LA SCIENTIFIQUE : Dre Karen Maxwell

Karen Maxwell est professeure au département de biochimie de l'Université de Toronto et titulaire d'une chaire de recherche du Canada de niveau 1 en biologie et thérapeutique des bactériophages. Elle a obtenu un doctorat en génétique moléculaire de l'Université de Toronto et mené des recherches postdoctorales au Centre ontarien de génomique structurale. Son laboratoire étudie les interactions entre les bactéries et les virus qui les infectent, appelés bactériophages, ou phages. En étudiant comment les phages infectent les bactéries et comment celles-ci se défendent, ses recherches aident les scientifiques à mieux comprendre ces relations complexes et à explorer comment les phages pourraient être utilisés pour combattre les infections bactériennes résistantes aux antibiotiques.



EXAMEN DE L'ACCESSIBILITÉ POUR LES JEUNES

Cet article a été examiné par des élèves du secondaire par l'entremise de la Canadian Association for Girls in Science (CAGIS) – le plus grand et le plus ancien club canadien de STEM (sciences, technologie, ingénierie et mathématiques) pour les filles et les jeunes de tous genres, âgés de 7 à 17 ans. Fondé en 1992, ce club primé stimule l'intérêt pour les STEM (sciences, technologies, ingénierie et mathématiques) grâce à des programmes virtuels et des clubs locaux qui organisent des visites de laboratoires, d'ateliers et des sites sur le terrain pour rencontrer des mentors et participer à des activités amusantes et pratiques. Leur rétroaction réfléchie sur la clarté, l'accessibilité et la mobilisation des lecteurs a contribué à façonner la version finale de cet article et à s'assurer qu'elle est attrayante et accessible pour les jeunes lecteurs.



Adrienne Ma • 11^e année

« J'espère faire carrière en optométrie pour combiner mon amour d'aider les autres et ma fascination pour l'œil humain. »



Raneem Salah • 12^e année

« Je suis enthousiaste à l'idée d'étudier la biologie humaine et de trouver des moyens d'avoir un impact sur la société grâce à ces connaissances! »



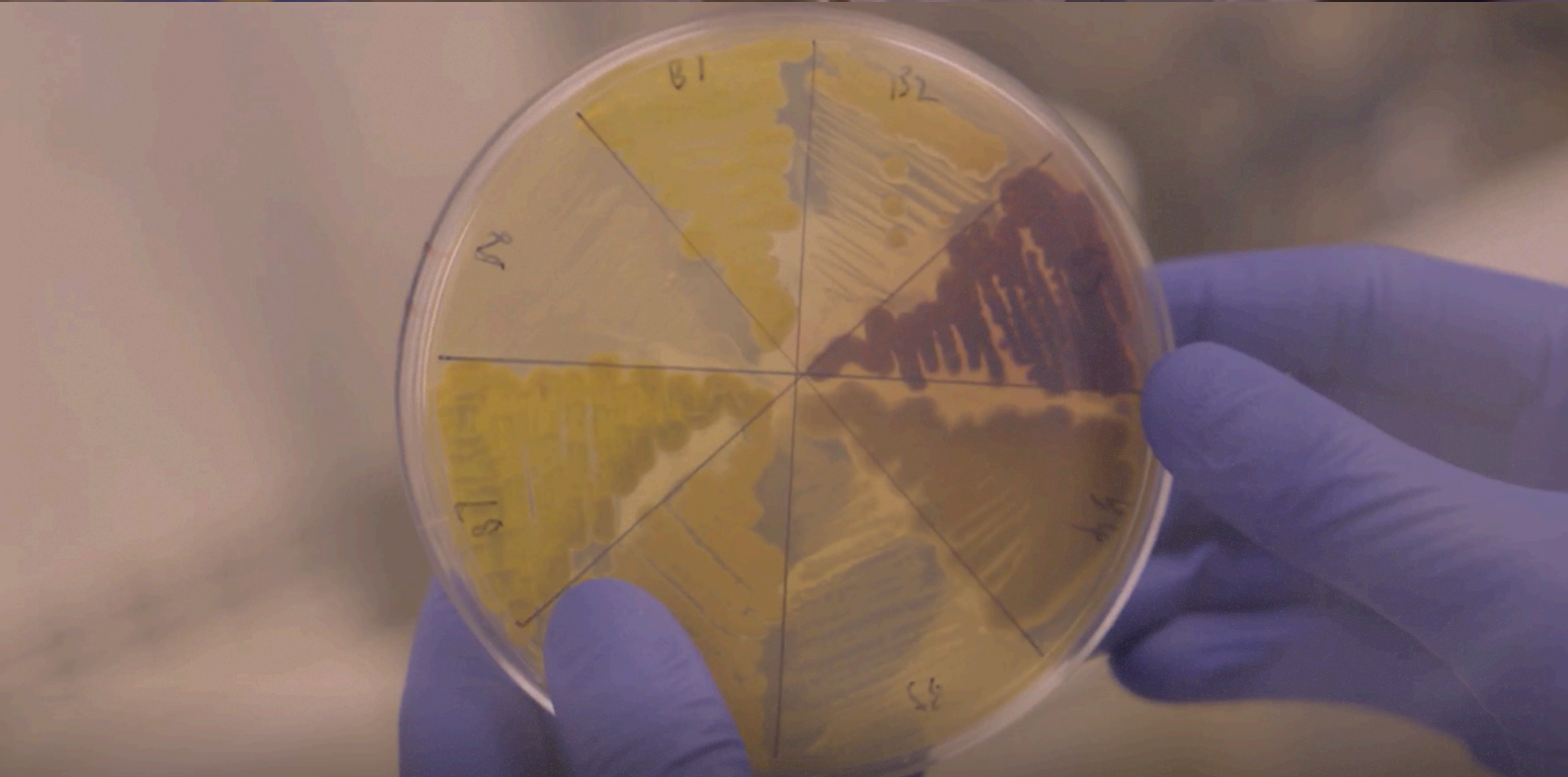
Deepa Kalia • 11^e année

« J'espère combiner mon amour de la technologie avec ma passion pour les affaires et explorer comment la technologie peut être utilisée pour créer des possibilités et des solutions innovantes. »



Vienna Cipparrone • 12^e année

« Je compte étudier les neurosciences et la psychologie, et je veux explorer comment les troubles psychologiques affectent la structure et le fonctionnement du cerveau »





UN CHOC AU SYSTÈME : RÉTABLIR LA FONCTION DE LA TENSION ARTÉRIELLE APRÈS UNE LÉSION DE LA MOELLE ÉPINIÈRE

DR AARON PHILLIPS

LE PRIX CANADA GAIRDNER MOMENTUM

Professeur, Départements de neurosciences cliniques, de Sciences cardiaques, de Physiologie et de Pharmacologie, Université de Calgary; doyen associé, Innovation et commercialisation, École de médecine Cumming, Université de Calgary, AB, Canada

ABSTRAIT

Les recherches d'Aaron Phillips visent à aider les personnes atteintes de lésions de la moelle épinière (LME) à atténuer les difficultés et les risques associés aux dysfonctionnements de la tension artérielle, une complication courante, mais souvent négligée des LME. Au fil de plusieurs études, le Dr Phillips a identifié quelles régions spécifiques du système nerveux sont les plus importantes pour la régulation de la tension artérielle. De là, il a développé un dispositif pouvant être implanté dans la moelle épinière qui surveille la tension artérielle en temps réel et envoie des signaux électriques au système nerveux, aidant ainsi à rétablir une tension artérielle normale.

ÉTUDIANTS ÉVALUATEURS :



CELINE
9^e année



HARGUN
9^e année



RHYTHM
7^e année



ROSE
8^e année

Alors que de nombreuses personnes associent les lésions de la moelle épinière (LME) à la perte de la capacité à marcher, les patients atteints de LME ont tendance à se concentrer sur un effet secondaire beaucoup moins connu : **le dysfonctionnement de la tension artérielle**. La LME empêche souvent le système nerveux d'envoyer les messages requis pour gérer efficacement la tension artérielle, la mesure de la force exercée par le sang contre les parois des vaisseaux sanguins. Les anomalies de ce système peuvent conduire directement à une crise cardiaque et, au fil du temps, augmenter le risque de troubles cardiaques, nuire au fonctionnement du cerveau et réduire les chances de survie globale. Les troubles de la tension artérielle sont particulièrement problématiques pour les patients atteints de LME, car ils peuvent les empêcher de se tenir assis, rendant ainsi les traitements et les interactions sociales plus difficiles.

Le Dr Aaron Phillips, professeur et chercheur en neurosciences cliniques à l'Université de Calgary, mène des recherches pour lutter contre ces problèmes.

Après avoir tracé les circuits du système nerveux qui influent sur la tension artérielle, il a développé un dispositif pour la moelle épinière qui surveille la tension artérielle en temps réel et envoie des messages aux circuits qu'il a identifiés. Au fil de plusieurs études, le Dr Phillips a montré que son dispositif pouvait restaurer le contrôle de la tension artérielle chez les patients atteints de LME dans les heures suivant son implantation et continuer à le faire aussi longtemps qu'il est implanté. Cet appareil commence à être approuvé pour une utilisation médicale généralisée et a le potentiel d'améliorer la qualité et la durée de vie de millions de personnes vivant avec une LME dans le monde.

COMMENT EST CONTRÔLÉE LA TENSION ARTÉRIELLE

Pour mieux comprendre le travail du Dr Phillips, il est utile de comprendre d'abord comment le système nerveux fonctionne et comment il influe sur la tension artérielle. **(Figure 1)**. Le système nerveux est essentiellement une série de fils connectés à travers lesquels des signaux électriques peuvent voyager, s'étendant du bout de vos orteils aux neurones situés dans votre cerveau. Ces signaux vous permettent de coordonner et de contrôler vos mouvements, d'interpréter les données de votre environnement comme la lumière et le son, et de réguler des processus inconscients comme la respiration, la fréquence cardiaque et la tension artérielle. Presque tous ces fils traversent la moelle épinière, qui sert d'autoroute centrale pour transmettre de l'information du cerveau au corps et vice versa.

Le processus corporel qui régule la tension artérielle comporte plusieurs éléments mobiles. Lorsque vous faites de l'exercice, par exemple, vos muscles ont besoin de plus d'oxygène et de nutriments, de sorte que votre système nerveux fonctionne avec votre cœur et les vaisseaux sanguins pour augmenter votre tension artérielle et fournir plus de sang riche en oxygène dans tout le corps. La tension artérielle peut être affectée par quelque chose d'aussi simple que la position de votre corps. Lorsque vous passez de la position assise à la position debout, la gravité tire votre sang vers vos jambes, ce qui peut brièvement diminuer votre tension artérielle. Mais, dès que le système nerveux détecte ce changement, une réaction appelée **baroréflexe** se déclenche. Le baroréflexe demande au cœur de pomper plus fort et aux vaisseaux sanguins de se contracter davantage, rétablissant éventuellement la tension artérielle à un niveau normal.

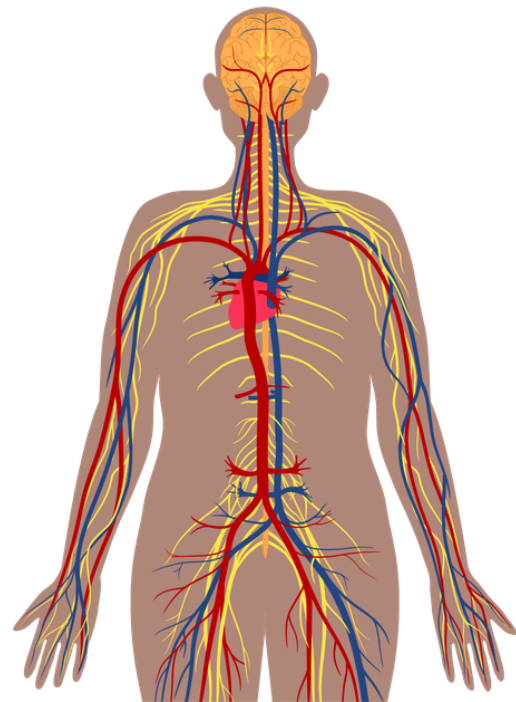
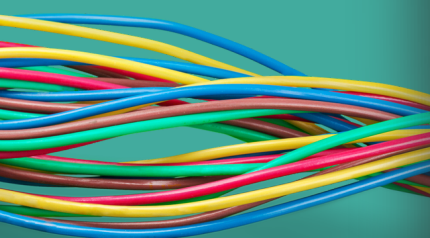


FIGURE 1

Schéma du système nerveux (jaune) et du système circulatoire (bleu et rouge) vus de l'arrière du corps humain.

COMMANDES MOTRICES

Contrôle des muscles
et des autres
processus
automatiques dans
l'organisme.



STIMULATION ÉLECTRIQUE ÉPIDURALE (EES)

Traitement médical
employé pour
transmettre des
signaux électriques à
la moelle épinière
afin de restaurer une
certaine capacité de
mouvement.

Le baroréflexe dépend du fonctionnement harmonieux du cœur et du système nerveux. Ces systèmes doivent ainsi pouvoir communiquer entre eux. Lorsque la moelle épinière est endommagée, la principale voie de transmission des **commandes motrices**, fondées sur l'information venant du cerveau et des données sensorielles, vers le corps est bloquée, ce qui rend toute tentative de communication beaucoup plus difficile. Le degré de blocage de cette voie dépend de l'emplacement et de la gravité de la blessure, mais en général, les systèmes situés sous le site de la lésion sont les plus touchés. C'est pourquoi une personne atteinte d'une LME au niveau de la partie inférieure de la colonne vertébrale peut perdre sa capacité à marcher, mais peut garder le contrôle de son torse et de ses bras.

En cas de dysfonctionnement de la tension artérielle, même lorsque le système nerveux d'un patient atteint de LME détecte un changement de la tension artérielle, la connexion endommagée dans sa colonne vertébrale peut empêcher le système nerveux d'envoyer les commandes motrices nécessaires pour la restaurer. Cependant, cela ne signifie pas que le circuit est incapable de transporter des messages électriques, mais plutôt que nous devons simplement changer le lieu d'où provient le message.

TERRITOIRE INEXPLORÉ: CARTOGRAPHIE DES CIRCUITS DU SYSTÈME NERVEUX GÉRANT LA TENSION ARTÉRIELLE

Pour résoudre les problèmes liés aux lésions de la moelle épinière et aux dysfonctionnements de la tension artérielle, le Dr Phillips a d'abord dû déterminer où se trouvent les circuits de régulation de la tension artérielle dans le système nerveux. Pour cela, il a utilisé une technique appelée **stimulation électrique épidurale (EES)**, une technique médicale permettant de fournir de l'électricité de l'extérieur au système nerveux d'un patient atteint d'une LME. L'EES fonctionne en implantant de minuscules broches métalliques appelées électrodes sous la partie endommagée de la moelle épinière d'un patient et en faisant passer un courant électrique à travers ces électrodes. Cela permet d'atteindre les zones du système nerveux situées sous la connexion coupée, ce qui peut éventuellement restaurer une partie de son fonctionnement.

Le Dr Phillips et son équipe ont mené plusieurs expériences avec l'EES pour étudier la régulation de la tension artérielle dans le système nerveux. Bon nombre de ces expériences ont mesuré ce qu'on appelle la **réponse pressive**, soit une augmentation soudaine et spectaculaire de la tension artérielle. Les chercheurs ont commencé par placer des électrodes dans différentes zones de la colonne vertébrale afin de déterminer laquelle déclenchait

la réponse pressive la plus forte. Ils ont constaté que la tension artérielle augmentait le plus lorsqu'elle était stimulée près du milieu de la colonne vertébrale, ce qui laissait penser que les principaux circuits de contrôle de la tension artérielle se trouvaient dans cette zone.

Le fait que l'EES hausse la tension artérielle lorsqu'elle est appliquée dans cette zone a un lien avec la structure du système nerveux. Celui-ci comporte deux branches principales: **la branche centrale**, composée du cerveau et de la moelle épinière, et **la branche périphérique**, composée de tous les autres neurones répartis autour du corps. La branche périphérique possède elle-même de nombreuses sous-branches différentes, la tension artérielle étant régulée principalement par une sous-branche appelée système nerveux sympathique. Cette sous-branche est connue pour activer la réaction de combat ou de fuite face au danger, et l'un des moyens par lesquels elle prépare le corps à l'action est d'augmenter le rythme cardiaque et la tension artérielle.

En analysant les circuits de régulation de la tension artérielle dans le système nerveux, le Dr Phillips a découvert que les neurones sympathiques étaient densément peuplés près du milieu de la colonne vertébrale, la zone qui, comme cela avait été précédemment démontré, induisait la plus grande réponse pressive lorsqu'elle était stimulée par l'EES. L'équipe a appelé ces zones denses «points chauds **hémodynamiques**» pour indiquer qu'elles ont un lien avec la tension artérielle.

Ensuite, le Dr Phillips et son équipe ont dû déterminer quel chemin exact empruntaient les signaux de l'EES pour induire une réponse de la tension artérielle. Il s'avère que la réponse pressive dépend de l'interaction complexe de plusieurs types de neurones.

Le cerveau compte à lui seul plus de 86 milliards de neurones, que l'on peut globalement regrouper en trois catégories: les **neurones sensoriels**, qui détectent les informations provenant du corps et de l'environnement; les neurones moteurs, qui envoient des signaux contrôlant les mouvements et autres fonctions corporelles; et les interneurones, qui servent de ponts, transmettant les signaux entre différents neurones. Il s'avère que les interneurones jouent un rôle important dans la compréhension de la régulation de la tension artérielle.

Les signaux d'EES transitent d'abord par les neurones sensoriels. Ces neurones ont tendance à se situer plus près de la surface externe de la moelle épinière, là où sont placées les électrodes, et ils sont particulièrement sensibles à la stimulation

HÉMODYNAMIQUE

Mouvement du sang dans l'organisme et forces, notamment la tension artérielle, qui l'influencent.

électrique. Les chercheurs ont confirmé que les neurones sensoriels étaient importants pour la tension artérielle lors de certaines de leurs premières expériences sur des souris; lorsqu'ils ont empêché les signaux de circuler à travers ces neurones, l'EES n'induisait plus de réponse pressive.

Après avoir traversé les neurones sensoriels, les signaux électriques passent par les interneurones sympathiques, au lieu d'aller directement aux neurones moteurs sympathiques qui contrôlent la tension artérielle. Le Dr Phillips et son équipe ont découvert cette voie après avoir observé qu'il n'y avait aucun lien direct entre les neurones sensoriels et les neurones moteurs sympathiques. Enfin, les signaux voyagent des interneurones vers les neurones moteurs sympathiques, où ils provoquent une réaction chimique qui ordonne aux vaisseaux sanguins de se contracter. Cela a pour effet d'augmenter la tension artérielle (Figure 2).

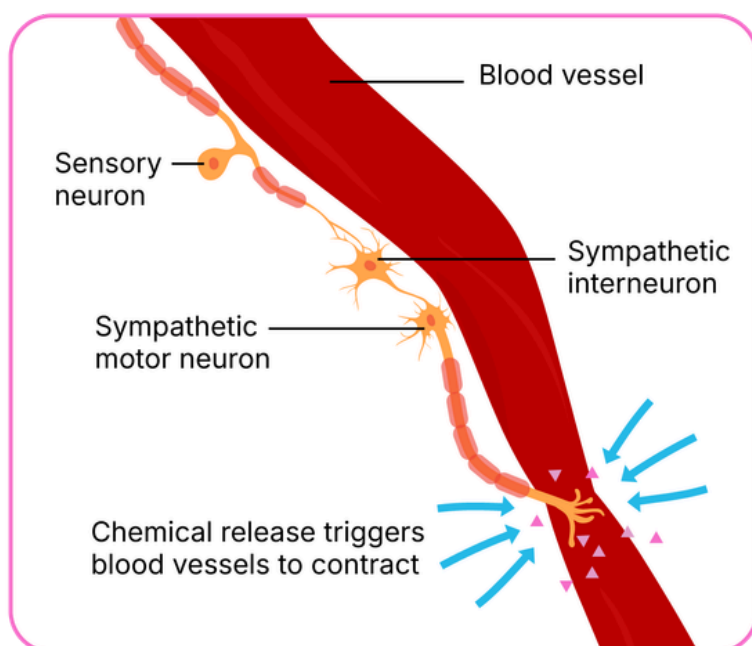


FIGURE 2

Trois types de neurones se connectent et transmettent le signal électrique, se terminant au motoneurone sympathique qui provoque une libération chimique.

En étudiant de larges segments de la colonne vertébrale, de minuscules groupes de neurones individuels et toutes les voies intermédiaires, le Dr Phillips et son équipe ont pu cartographier précisément quelles parties du système nerveux régulent la tension artérielle et comment nous pourrions les contrôler et les restaurer après une lésion de la moelle épinière.

CONTRÔLE ÉLECTRONIQUE DE LA TENSION ARTÉRIELLE

Afin de réguler la tension artérielle à l'aide d'un dispositif externe, il est important d'imiter du mieux possible les signaux de régulation naturels de l'organisme. Sinon, nous risquons de causer d'autres dommages au système nerveux et de provoquer davantage de problèmes de circulation. Pour obtenir ces schémas naturels, Le Dr Phillips a enregistré les signaux naturels du système nerveux pour la tension artérielle et les a encodés dans l'implant d'EES. Cela devrait permettre de garantir que les signaux produits par l'implant soient de longueur, de fréquence et d'intensité similaires aux signaux émis normalement par le système nerveux.

Une autre caractéristique essentielle de cet appareil est son fonctionnement en **boucle fermée**, c'est-à-dire qu'il surveille constamment la tension artérielle du patient et met à jour ses résultats en conséquence. Par exemple, si un patient atteint de LME passe de la position couchée à la position assise, sa tension artérielle peut temporairement chuter. L'implant détecterait ce changement et enverrait des signaux électriques provoquant la contraction des vaisseaux sanguins et rétablissant ainsi la tension artérielle. Cet implant est une sorte de neuroprothèse, un dispositif qui peut être utilisé pour restaurer certaines fonctions perdues du cerveau et du système nerveux. Cela se compare à la façon dont une prothèse de jambe peut aider à retrouver la capacité de marcher après une amputation. L'implant du Dr Phillips fonctionne de manière très similaire au réflexe naturel de la tension artérielle de notre corps – le baroréflexe – et il a depuis été baptisé « baroréflexe neuroprosthétique ».

Le Dr Phillips a mené plusieurs essais pour évaluer l'efficacité de l'appareil, d'abord en le testant chez des souris puis en progressant jusqu'à son utilisation chez des patients humains atteints de LME. Les résultats ont montré la même chose pour toutes les espèces: en plaçant le baroréflexe neuroprosthétique sur les régions spinales identifiées par le Dr Phillips, l'appareil peut corriger à la fois le dysfonctionnement immédiat et à long terme de la tension artérielle associé à la LME.

IMPACT SUR LES PATIENTS ATTEINTS DE LME ET AU-DELÀ

Avant l'invention du baroréflexe neuroprosthétique, de nombreux traitements – ou, plus précisément, techniques de prise en charge – d'un dysfonctionnement de la tension artérielle lié à une LME étaient inconfortables pour le patient et inefficaces pour gérer le problème à long terme. Ces techniques de gestion comprennent, entre autres, la consommation d'un régime riche en sel ou le port d'un manchon compressif autour du torse pour maintenir une tension artérielle élevée. Le Dr Phillips a analysé les données d'enquêtes menées auprès de plus de 1400 patients atteints de LME, et il a découvert que même ceux qui utilisaient ces techniques de prise en charge étaient souvent aux prises avec des étourdissements, une vision trouble et une sensation générale de faiblesse, qui sont tous des symptômes de dysfonctionnement de la tension artérielle. Il a été démontré que le baroréflexe neuroprosthétique du Dr Phillips atténuait ces problèmes en envoyant des signaux qui imitent et rétablissent ensuite les processus naturels de régulation de la tension artérielle de l'organisme, même en présence d'une lésion de la moelle épinière.

Au-delà de ses applications dans le traitement des lésions de la moelle épinière, le dispositif du Dr Phillips pourrait également s'avérer efficace pour traiter plus largement les problèmes de régulation de la tension artérielle. En effet, l'hypertension artérielle touche des milliards de personnes n'ayant pas de LME. Le Dr Phillips et son équipe mènent actuellement des recherches pour comprendre comment un dispositif tel que le baroréflexe neuroprosthétique pourrait aider à rétablir le fonctionnement de la tension artérielle chez des gens partout dans le monde. Bien qu'ils n'aient pas encore eu d'applications pratiques, ces travaux nous rapprochent de cet objectif.

Article rédigé par Leanne Cherry

Illustré par Heather Ng-Cornish

Cet article a été revu par le Dr Aaron Phillips et ses collègues
du point de vue de sa précision et de son accessibilité.

RENCONTREZ LE SCIENTIFIQUE : Dr Aaron Phillips

Aaron Phillips est professeur à l'Université de Calgary et ses recherches portent sur le rétablissement de la fonction cardiovasculaire après une lésion de la moelle épinière. Ses travaux interdisciplinaires combinent les neurosciences, la physiologie cardiovasculaire, le génie biologique et la recherche clinique. Le Dr Phillips et son équipe ont identifié les régions de la moelle épinière impliquées dans le contrôle de la pression artérielle, aidant à révéler comment les lésions de la moelle épinière peuvent perturber la capacité du corps à maintenir une pression artérielle stable. S'appuyant sur ces découvertes, il a développé un « baroréflexe neuroprothétique », qui utilise une stimulation ciblée de la moelle épinière pour aider à rétablir le contrôle de la pression artérielle. Ses recherches font avancer de nouvelles approches pour traiter les dysfonctionnements autonomes et améliorer la santé et la réadaptation des personnes atteintes de lésions de la moelle épinière.



EXAMEN DE L'ACCESSIBILITÉ POUR LES JEUNES

Cet article a été examiné par des élèves du secondaire par l'entremise de la Canadian Association for Girls in Science (CAGIS) – le plus grand et le plus ancien club canadien de STIM (sciences, technologie, ingénierie et mathématiques) pour les filles et les jeunes de tous genres, âgés de 7 à 17 ans. Fondé en 1992, ce club primé stimule l'intérêt pour les STIM (sciences, technologies, ingénierie et mathématiques) grâce à des programmes virtuels et des clubs locaux qui organisent des visites de laboratoires, d'ateliers et des sites sur le terrain pour rencontrer des mentors et participer à des activités amusantes et pratiques. Leur rétroaction réfléchie sur la clarté, l'accessibilité et la mobilisation des lecteurs a contribué à façonner la version finale de cet article et à s'assurer qu'elle est attrayante et accessible pour les jeunes lecteurs.



Rhythm Sehgal • 7^e année

« J'espère étudier en sciences de la santé et en génomique pour faire de nouvelles découvertes en santé »



Rose Isakson • 8^e année

« J'espère étudier la biologie, en particulier le comportement animal. »



Celine C.A. Chen • 9^e année

« J'espère étudier l'informatique biomédicale et j'aimerais découvrir comment la technologie peut améliorer les soins de santé. »



Hargun Kaur • 9^e année

« Je m'intéresse aux sciences environnementales et à la manière dont les STIM peuvent contribuer à créer un avenir plus durable. »





PRÉVENIR LE MAUVAIS REPLIEMENT DES PROTÉINES : LA LUTTE CONTRE LES AGRÉGATS DE PROTÉINES TOXIQUES

PROF JEFFERY W. KELLY

LES PRIX INTERNATIONAUX CANADA GAIRDNER

Professeur de chimie H. Lutcher Brown, Département de chimie, Scripps Research, La Jolla, CA, États-Unis

ABSTRAIT

Le professeur Jeffery W. Kelly a été le premier à développer un médicament qui a réussi à ralentir la progression d'une maladie amyloïde humaine – un type de maladie qui survient lorsque nos protéines subissent des changements de forme ou de structure, ce qui leur permet de mal s'assembler et de s'accumuler en amas dans tout le corps, causant des dommages aux organes et au système nerveux. Le prof. Kelly a également été le premier à démontrer que nous pouvons prévenir certains effets nocifs de ces maladies si nous parvenons au départ à empêcher les protéines de subir des changements de forme produisant des amas. Les travaux de Jeffery Kelly représentent un progrès considérable dans notre compréhension conceptuelle et nos méthodes de traitement de ces maladies.

ÉTUDIANTS ÉVALUATEURS :



ARSHIA
10^e année



CYNTHIA
10^e année



JUNE
11^e année



VALINI
11^e année

Les maladies amyloïdes surviennent lorsque des protéines de forme anormale s'accumulent dans le cerveau et dans le corps, formant des amas toxiques, notamment des **fibrilles amyloïdes**, qui sont des agrégats ayant une forme ou une structure particulière qui donne leur nom à ces maladies. Avec le temps, les agrégats dégradent la santé de la personne, entraînant souvent des dysfonctionnements et une détérioration de l'organisme, et éventuellement la mort. Bien que les maladies amyloïdes soient difficiles à étudier, les chercheurs ont réalisé d'énormes progrès dans la compréhension de leurs mécanismes, et dans certains cas, ils parviennent même à les traiter.

Jeffery W. Kelly, professeur de chimie à l'Institut de recherche Scripps de la Californie, a créé le tout premier médicament capable de ralentir avec succès la progression d'une maladie amyloïde humaine. Plus précisément, le prof. Kelly a conçu un médicament aidant à gérer l'**amylose à transthyrétine (ATTR)**, la troisième maladie amyloïde la plus courante, après les maladies d'Alzheimer et de Parkinson. L'ATTR survient lorsque la protéine transthyrétine forme des agrégats autour du cœur et des nerfs.

AGRÉGATION AMYLOÏDE

Processus par lequel des protéines mal repliées se transforment en amas toxiques appelés agrégats amyloïdes.

ACIDE AMINÉ

Élément constitutif chimique qui s'assemble pour former une protéine. Dans le cas de la transthyrétine, les chaînes d'acides aminés s'assemblent d'abord en monomères plus petits, puis ces quatre monomères s'assemblent pour former la transthyrétine.

Jeffery Kelly a mis au point ce médicament suite à une découverte fondamentale faite dans son laboratoire: des changements dans la forme ou la structure d'une protéine suffisent à déclencher l'agrégation et l'accumulation de protéines toxiques. Au-delà du ralentissement de la progression de l'ATTR, il a également été le premier à prouver de manière concluante que **l'agrégation amyloïde** alimente la neurodégénérescence – la perte de neurones dans le cerveau et/ou le système nerveux périphérique, souvent observée dans les maladies amyloïdes. Ses découvertes ont fait progresser l'étude des maladies amyloïdes humaines, changeant fondamentalement notre façon d'envisager la recherche et le développement de médicaments dans ce domaine.

QUAND LA STRUCTURE D'UNE PROTÉINE DEVIENT NOCIVE

Nos cellules fabriquent des protéines en assemblant plusieurs petites molécules appelées **acides aminés**. Normalement, cette chaîne d'acides aminés se replie pour produire une protéine d'une structure ou d'une forme 3D spécifique, ce qui permet finalement à la protéine de remplir sa fonction. La protéine transthyrétine est composée de quatre fragments identiques, appelés monomères, qui s'assemblent pour former une seule **protéine tétramérique (Figure 1)**. La transthyrétine est une protéine de transport dont la fonction est d'acheminer les hormones et les vitamines dans tout le corps.

Dans le cas de l'ATTR, toutefois, la protéine transthyrétine tétramérique d'une personne devient instable et se divise en monomères individuels, ce qui signifie que la transthyrétine perd sa structure correcte. Lorsqu'ils sont détachés, les monomères peuvent se replier de manière anormale et former de grands assemblages ou amas avec d'autres monomères mal repliés. Les liaisons qui maintiennent ces amas ensemble sont très fortes, ce qui rend leur décomposition difficile pour notre organisme.

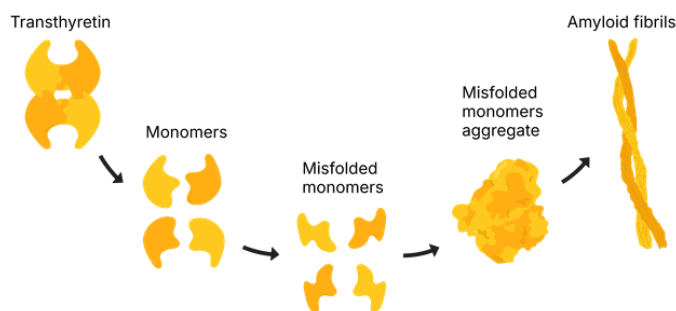


FIGURE 1

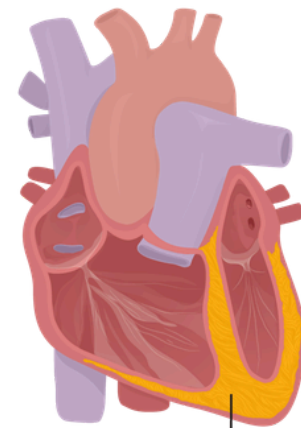
Les protéines transthyrétiennes se divisent en monomères. Les monomères se dédoublent et s'agrègent pour créer des fibrilles amyloïdes.

Avec le temps, ces amas de protéines mal repliées s'accumulent autour du cœur et dans tout le système nerveux, entraînant des problèmes tels que des palpitations cardiaques, un essoufflement, ainsi que des picotements et un engourdissement des orteils et des pieds (**Figure 2**). Comme ces symptômes sont communs à de nombreuses autres maladies, l'ATTR peut être difficile à diagnostiquer. Sans traitement, elle finira par entraîner la mort.

DÉCOUVRIR LES MÉFAITS DES AGRÉGATS AMYLOÏDES

Le prof. Kelly a été le premier à prouver que l'agrégation de la transthyrétine est responsable de la neurodégénérescence observée dans l'ATTR. Il a fait cette découverte en interprétant biochimiquement une observation génétique humaine, fondée sur notre ADN – l'information moléculaire encodée au plus profond de nous qui fait de nous ce que nous sommes.

L'ADN est regroupé en segments appelés gènes. Certains gènes servent de manuel d'instructions pour la construction de protéines particulières, indiquant à nos cellules quel acide aminé utiliser et où le placer lors de la création d'une protéine. Les acides aminés d'une protéine déterminent sa structure et sa fonction finales, et toute modification de l'ordre des acides aminés – ou du manuel d'instructions sous-jacent – peut complètement altérer la façon dont la protéine se forme.



Amyloid aggregates
in the myocardium

FIGURE 2

Les fibrilles amyloïdes (jaunes)
s'accumulent dans le myocarde
du cœur.

Les humains possèdent généralement deux copies de chaque gène, une provenant de chaque parent. L'une des façons dont une personne peut développer une ATTR est par le biais d'une mutation à une copie du gène codant pour la protéine transthyrétine, transmise de génération en génération dans leur arbre généalogique. Cette version d'ATTR est appelée ATTR héréditaire ou variante (ATTRv). Chez une personne atteinte d'ATTRv, une mutation génétique sur une copie rend la protéine transthyrétine très instable. Elle se décompose plus facilement en monomères, ce qui peut finalement entraîner la formation d'agrégats endommageant le corps.

Cependant, au cours de ses recherches, Jeffery Kelly a remarqué une autre mutation pouvant survenir sur les gènes de la transthyrétine, une mutation qui semblait prévenir le développement des effets nocifs de l'ATTR. Dans de rares cas, les personnes atteintes d'ATTRv peuvent présenter des mutations dans les deux copies du gène : une mutation qui facilite l'agrégation de la transthyrétine et une autre qui protège contre l'ATTRv. La neurologue Terea Coelho du Portugal a découvert que les personnes porteuses des deux mutations ne présentaient pas les symptômes neurologiques typiques de la maladie. Jeffery Kelly a découvert que cette seconde mutation contrecarrait les effets de la première en stabilisant la protéine transthyrétine. Comme la protéine restait stable, elle avait beaucoup moins de chances de se fragmenter en monomères, ce qui l'empêchait de se replier incorrectement et de s'agglomérer avec d'autres monomères pour former des agrégats nocifs.

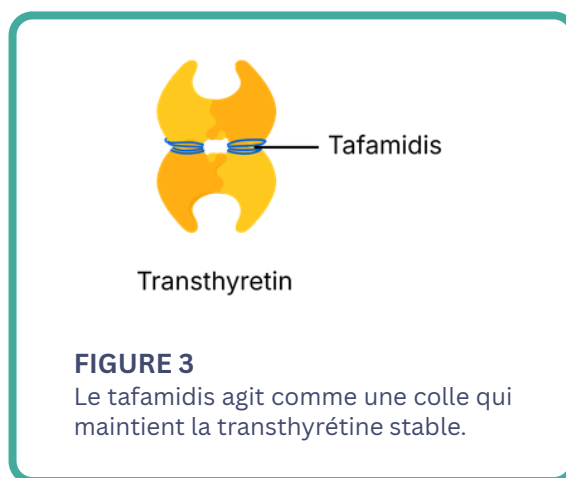
En montrant que la prévention de l'agrégation empêchait l'apparition précoce de la maladie due à une mutation prédisposante de la transthyrétine, le prof. Kelly a démontré que les agrégats sont un facteur clé des lésions nerveuses dans l'ATTR. Grâce à ses découvertes, il a ensuite pu mettre au point un médicament capable de ralentir la progression de l'ATTR, notamment en stabilisant le tétramère de la transthyrétine; il a été le premier à y parvenir.

L'IDÉE DERRIÈRE LES MÉDICAMENTS DU PROF KELLY

Le **tafamidis**, médicament contre l'ATTR mis au point par Jeffery Kelly, préserve essentiellement sa protéine cible, le tétramère de la transthyrétine. La transthyrétine étant une protéine de transport, elle contient deux sites de liaison hormonale situés en plein centre de ses quatre sous-unités. Lorsqu'une ou deux petites molécules se lient ici, elles agissent presque comme une colle pour la transthyrétine, maintenant ses quatre sous-unités ensemble. Lorsque ce site est vide, la protéine est naturellement moins stable, mais dans des conditions normales, cela ne pose aucun problème. Mais pour une personne atteinte d'ATTR, c'est une toute autre histoire.

Comme mentionné précédemment, l'ATTRv est causée par une mutation génétique héréditaire qui déstabilise le tétramère. Une personne peut également développer une ATTR en raison du vieillissement, et dans ce cas, on parle d'ATTR de type sauvage (ATTRwt). Chez ces patients, la transthyrétine est normale en termes d'acides aminés constitutifs, mais elle se replie néanmoins mal et conduit à une agrégation amyloïde avec l'âge pour des raisons encore inconnues.

L'idée du prof. Kelly derrière son médicament, le tafamidis, était qu'il se lierait aux sites vides de liaison hormonale de la transthyrétine. En agissant comme une colle moléculaire, il contribuerait à maintenir la cohésion de la protéine transthyrétine pour l'empêcher de se désagréger, de se déformer et de s'assembler de manière inappropriée en agrégats toxiques (**Figure 3**). Après avoir formulé cette théorie, Jeffery Kelly a ouvert la voie à plusieurs essais cliniques sur des humains afin de déterminer l'efficacité réelle du médicament.



Les médecins qui ont dirigé les essais ont constaté que lorsque les patients atteints d'ATTR prenaient du tafamidis, cela ralentissait ou arrêtait l'agrégation de la transthyrétine dans tout le corps, y compris dans le système nerveux et le cœur. Les premières phases de ces essais ont démontré que le tafamidis contribuait à ralentir la neurodégénérescence et à réduire le nombre d'hospitalisations dues à des problèmes cardiaques liés à l'ATTR, tandis que des études complémentaires ont confirmé que le tafamidis abaissait le taux de mortalité.

Depuis, l'utilisation du tafamidis a été approuvée dans plus de 50 pays. Son efficacité chez plus de 100 000 patients présentant des profils génétiques distincts a confirmé l'idée que les maladies amyloïdes peuvent être ralenties en stabilisant les protéines avant qu'elles n'aient la possibilité de se désagréger et de former des agrégats.

VUE D'ENSEMBLE: IMPACTS SUR D'AUTRES MALADIES AMYLOÏDES

Au-delà de la transformation du traitement de l'ATTR, les travaux de Jeffery Kelly ont changé fondamentalement la façon dont les scientifiques et les médecins envisagent les maladies amyloïdes en général. Les chercheurs débattent depuis longtemps pour savoir si l'accumulation des agrégats est la cause de la dégradation corporelle et de la détérioration du système organique caractérisant ces maladies, ou bien si l'agrégation est simplement un symptôme d'un problème sous-jacent différent. Le scepticisme à l'égard de l'hypothèse de l'agrégation – qui soutenait que l'agrégation des protéines en un spectre de structures agrégées est la cause de la neurodégénérescence observée dans la maladie d'Alzheimer – est apparue suite à des tentatives infructueuses répétées de traiter cette neurodégénérescence par des médicaments.

Une partie de la difficulté à prouver ou à réfuter l'hypothèse de l'agrégation est également liée au lieu où se forment les agrégats amyloïdes. Dans la maladie d'Alzheimer, ils se forment directement dans le cerveau, qui fait partie du système nerveux central. Il n'est pas facile d'étudier le tissu cérébral chez les patients vivants, et souvent, nous devons attendre le décès du patient pour observer les agrégats. Bien que nous disposions aujourd'hui de techniques d'imagerie qui nous aident à surmonter ce défi, de nombreuses questions concernant la maladie d'Alzheimer et l'agrégation restent sans réponse, notamment le rôle des fibrilles amyloïdes, une structure d'agrégation particulière, dans l'apparition et la progression de la maladie.

Dans l'ATTR, l'agrégation débute dans le cœur, puis évolue vers le système périphérique et le système nerveux autonome – le réseau de nerfs qui se trouve au-delà de notre cerveau – ne s'accumulant que dans le système nerveux central à mesure que la maladie progresse. Le fait que la maladie débute hors du système nerveux central a permis à Jeffery Kelly d'observer plus facilement les effets toxiques des agrégats d'ATTR que s'il avait observé l'effet des agrégats de la maladie d'Alzheimer, qui sont concentrés dans le cerveau.

Les découvertes du prof. Kelly sur les agrégats protéiques et le médicament qu'il a développé pour les combattre ont suscité le développement et l'approbation par les agences réglementaires de neuf autres médicaments inhibant et/ou modulant l'agrégation protéique. Ces médicaments ralentissent la progression d'autres maladies amyloïdes telles que la maladie d'Alzheimer.

La possibilité d'atténuer l'effet de ces maladies grâce à un médicament représente un progrès considérable tant dans notre compréhension conceptuelle de la pathologie que dans le traitement des affections amyloïdes en général. Grâce à Jeffery Kelly et à son équipe, les patients atteints d'ATTR peuvent vivre plus longtemps et en meilleure santé, et les chercheurs travaillant sur les maladies amyloïdes disposent désormais d'une piste prometteuse pour développer de nouveaux médicaments contre ces maladies, pour lesquelles il n'existe actuellement aucune cure.

Article rédigé par Leanne Cherry

Illustré par Heather Ng-Cornish

Cet article a été revu par le Dr Jeffery Kelly et ses collègues
du point de vue de sa précision et de son accessibilité.



RENCONTREZ LE SCIENTIFIQUE : Prof Jeffery W. Kelly

Jeffery W. Kelly est professeur de chimie H. Lucher Brown à l'institut Scripps Research. Il a obtenu un doctorat en chimie de l'Université de la Caroline du Nord et suivi une formation postdoctorale à l'Université Rockefeller. Son laboratoire étudie comment les protéines se replient, se dédoublent et s'agrègent, des processus associés aux maladies amyloïdes et neurodégénératives. Les recherches du Dr Kelly sur l'amyloïdose de la transthyréine ont conduit au développement du tafamidis, un médicament qui ralentit la progression de la maladie en stabilisant la protéine de la transthyréine et en empêchant son agrégation. Son laboratoire continue d'étudier de nouveaux traitements pour les maladies causées par le repliement des protéines. Le Dr Kelly est membre de l'Académie nationale des sciences des États-Unis et de l'Académie américaine des arts et des sciences.



EXAMEN DE L'ACCESSIBILITÉ POUR LES JEUNES

Cet article a été examiné par des élèves du secondaire par l'entremise de la Canadian Association for Girls in Science (CAGIS) – le plus grand et le plus ancien club canadien de STIM (sciences, technologie, ingénierie et mathématiques) pour les filles et les jeunes de tous genres, âgés de 7 à 17 ans. Fondé en 1992, ce club primé stimule l'intérêt pour les STIM (sciences, technologies, ingénierie et mathématiques) grâce à des programmes virtuels et des clubs locaux qui organisent des visites de laboratoires, d'ateliers et des sites sur le terrain pour rencontrer des mentors et participer à des activités amusantes et pratiques. Leur rétroaction réfléchie sur la clarté, l'accessibilité et la mobilisation des lecteurs a contribué à façonner la version finale de cet article et à s'assurer qu'elle est attrayante et accessible pour les jeunes lecteurs.



Arshia Nair • 10^e année

« Je m'intéresse à la science des maladies neurodégénératives, qui alimente mon désir de poursuivre une carrière dans le domaine de la santé. »



Cynthia Rayson • 10^e année

« J'espère étudier l'ingénierie biomédicale et développer de nouvelles technologies dentaires pour améliorer les soins aux patients. »



Valini Parasram • 11^e année

« À l'avenir, j'espère étudier la chimie et ses applications nucléaires. »



June Liu • 11^e année

« J'aspire à poursuivre une carrière dans le domaine de la santé ou de la biomédecine en mettant l'accent sur la recherche appliquée et potentiellement sur les affaires, en réinventant la façon dont nous abordons les problèmes du monde réel avec des solutions pratiques et innovantes. »





PROTÉOMIQUE :

COMMENT NOUS SAVONS CE QUE NOUS SAVONS SUR LES PROTÉINES

LES PRIX INTERNATIONAUX CANADA GAIRDNER

Prof Ruedi Aebersold

Professeur émérite, biologie des systèmes moléculaires, Institut de biologie des systèmes moléculaires, Département de biologie, École polytechnique fédérale de Zurich (ETH), Suisse

Prof Matthais Mann

Directeur, Département de protéomique et de transduction des signaux, Institut Max Planck de biochimie, Martinsried, Allemagne

Prof John R. Yates III

Professeur John Lytton Young, Département de biologie structurale et computationnelle intégrative, Scripps Research, La Jolla, CA, États-Unis

ABSTRAIT

La protéomique est l'étude à grande échelle des protéines, qui vise à identifier, quantifier et comprendre le rôle des protéines chez toutes les espèces. Une partie importante des progrès réalisés au fil des ans peut être attribuée aux travaux des Drs John Yates III, Ruedi Aebersold et Matthias Mann. Ces chercheurs se sont chacun concentrés sur des problèmes protéomiques distincts mais connexes: le Dr Yates a travaillé sur l'identification des protéines, le Dr Aebersold a travaillé sur leur quantification, et le Dr Mann a travaillé sur la compréhension des protéines dans le contexte de la médecine. Leurs techniques sont maintenant appliquées dans des laboratoires de protéomique à travers le monde et ont considérablement élargi notre connaissance des protéines.

ÉTUDIANTS ÉVALUATEURS :



ARSHIA
10^e année



CYNTHIA
10^e année



JUNE
11^e année



VALINI
11^e année

À tout moment, il y a environ 10 000 milliards de protéines dans notre corps. Les protéines sont essentielles pour presque tous les aspects de notre fonctionnement, servir de structure à nos muscles et organes jusqu'à transporter des messages et des nutriments partout dans notre corps. En découvrant ce que les protéines font et comment elles fonctionnent, les chercheurs en protéomique découvrent la façon dont les systèmes vivants fonctionnent dans leur ensemble.

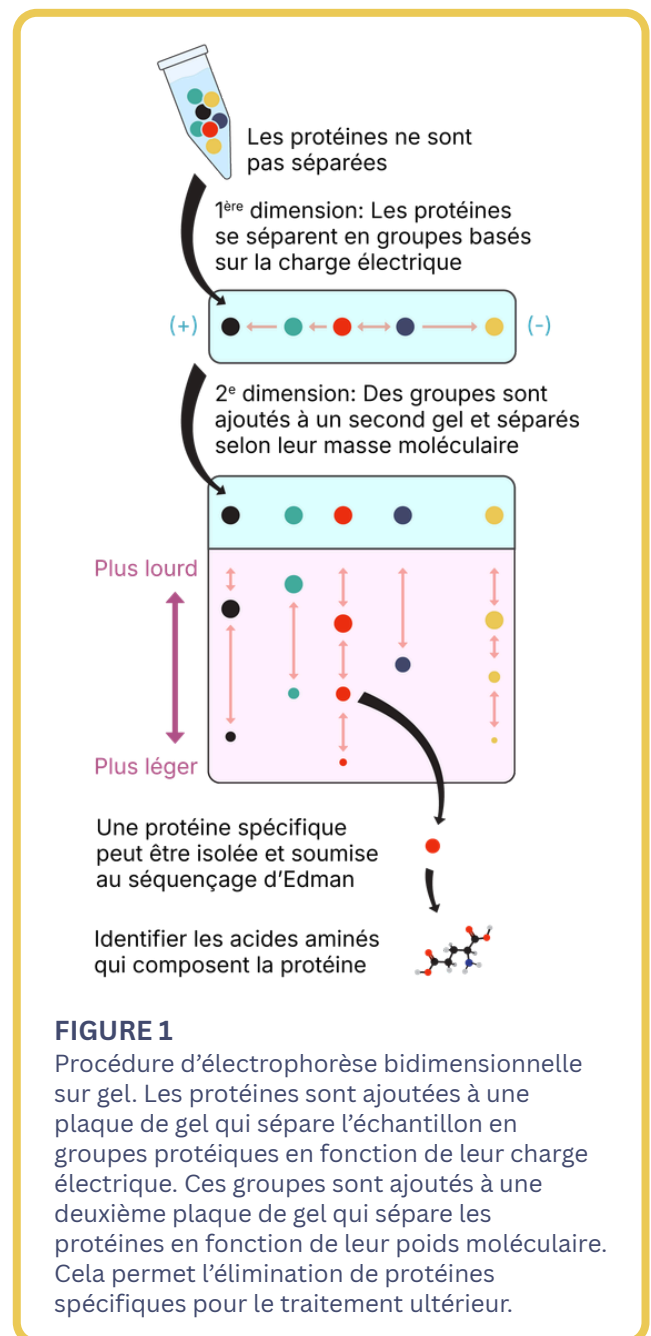
Cependant, comprendre comment les protéines fonctionnent n'est pas une tâche simple. Une seule cellule peut contenir quelque 8 milliards de protéines, un nombre équivalent à la population de la Terre. Tenter de comprendre le but, la quantité ou l'état d'une protéine donnée peut donner l'impression de chercher une aiguille dans une botte de foin. Avant de pouvoir commencer à percer les nombreux mystères des protéines, les chercheurs avaient besoin d'outils adéquats.

Les Drs John Yates III, Ruedi Aebersold et Matthias Mann ont chacun apporté d'immenses contributions à la protéomique, développant des techniques de laboratoire pour analyser, mesurer et catégoriser les protéines qui éclairent une bonne partie de ce que nous savons sur les protéines aujourd'hui. Les chercheurs posent de nombreuses questions différentes sur les protéines, mais les Drs Yates, Aebersold et Mann se sont concentrés sur trois des plus urgentes: Comment analyser et catégoriser les protéines en grand nombre? Comment mesurer avec précision le nombre total de protéines dans un échantillon? Et comment pouvons-nous utiliser ces données pour comprendre comment fonctionnent les protéines chez les êtres vivants?

AVANT LES DÉCOUVERTES MAJEURES DE YATES, AEBERSOLD ET MANN

L'un des premiers problèmes que les chercheurs en protéomique ont résolus a été la découverte rapide d'une séquence d'acides aminés d'une protéine, la chaîne unique de blocs chimiques constituant une protéine. Des protéines qui ne diffèrent que par un seul acide aminé peuvent avoir des fonctions et des rôles complètement différents dans un organisme; connaître la séquence d'acides aminés d'une protéine est donc utile pour l'identifier et comprendre son fonctionnement.

Traditionnellement, les protéines devaient être isolées les unes des autres pour pouvoir séquencer leurs acides aminés. Dans les années 1970 et 1980, cela était principalement réalisé à l'aide d'une technique appelée électrophorèse bidimensionnelle sur gel (2DGE), qui permettait aux scientifiques d'extraire un mélange complexe de protéines d'une cellule et de les séparer en fonction de la **masse** et de la **charge électrique** de chaque protéine individuelle (Figure 1).



MASSE

Propriété fondamentale qui détermine la quantité de matière présente dans un objet.

CHARGE ÉLECTRIQUE

Propriété fondamentale qui détermine le comportement de la matière dans un champ électrique. La charge d'une matière est influencée par le rapport entre les particules chargées positivement et négativement qui la composent. Les charges opposées s'attirent, tandis que les charges de même signe se repoussent.

Le résultat de l'application de 2DGE à une grande collection de protéines était un réseau sur gel composé de milliers de points différents, chacun contenant une ou plusieurs protéines d'une masse et d'une charge électrique particulières.

À partir de là, les scientifiques pouvaient extraire une tache du gel et utiliser une technique appelée séquençage par **dégradation d'Edman** pour découvrir sa séquence d'acides aminés. Le séquençage d'Edman a constitué la première avancée majeure dans le domaine du séquençage des protéines car il a automatisé un processus d'élimination séquentielle des acides aminés à partir de l'extrémité d'une protéine. En enlevant les acides aminés un à la fois, vous pouviez découvrir la séquence de la protéine. Appliquée à une protéine intacte, la méthode de séquençage d'Edman peut révéler les 25 à 30 premiers acides aminés de la séquence de la protéine.

Ces techniques n'étaient pas parfaites. Alors que la technique 2DGE convenait pour séparer des protéines ayant différences masses et charges, il existe de nombreux types de protéines ayant une masse et une charge similaires mais qui ont des identités différentes. Celles-ci se retrouvaient souvent ensemble sur un gel 2DGE, ce qui rendait difficile la détermination des acides aminés d'une protéine individuelle par séquençage d'Edman. Même lorsqu'on parvenait à obtenir une tache protéique relativement pure à partir de l'électrophorèse bidimensionnelle (2DGE), le séquençage d'Edman était extrêmement lent et laborieux. De plus, environ la moitié de toutes les protéines humaines ont une modification de leur premier acide aminé qui empêche de recourir au séquençage d'Edman.

Une avancée majeure dans le séquençage des protéines a été l'utilisation d'une technique appelée **spectrométrie de masse en tandem** (alias **MS/MS**). Un spectromètre de masse – l'instrument utilisé pour le MS/MS – mesure la masse et la charge électrique des molécules, permettant aux scientifiques de les identifier. Lorsqu'ils utilisaient la technique MS/MS pour séquencer des protéines, les chercheurs commençaient souvent par séparer les protéines à l'aide de la technique 2DGE. Ils choisissaient ensuite un point précis sur la plaque 2DGE et décomposaient ses protéines en fragments plus petits appelés **peptides**. Ceux-ci étaient alors analysés par MS/MS.

La MS/MS bombarde les peptides avec un gaz qui les décompose en fragments de masses et de charges électriques différentes. Ces fragments forment un motif distinct, devenant effectivement une empreinte peptide (**Figure 2**). Le motif peut être interprété pour identifier le peptide, et en analysant tous les peptides créés par la digestion de la protéine, la séquence de la protéine intacte peut être réassemblée comme un puzzle.

Les peptides et les protéines sont fondamentalement identiques : ce sont des chaînes d'acides aminés. Ils diffèrent principalement par leur taille et leur structure. Les peptides sont plus petits (2 à 50 acides aminés), tandis que les protéines sont plus grosses (plus de 50 acides aminés) et adoptent des structures plus complexes.

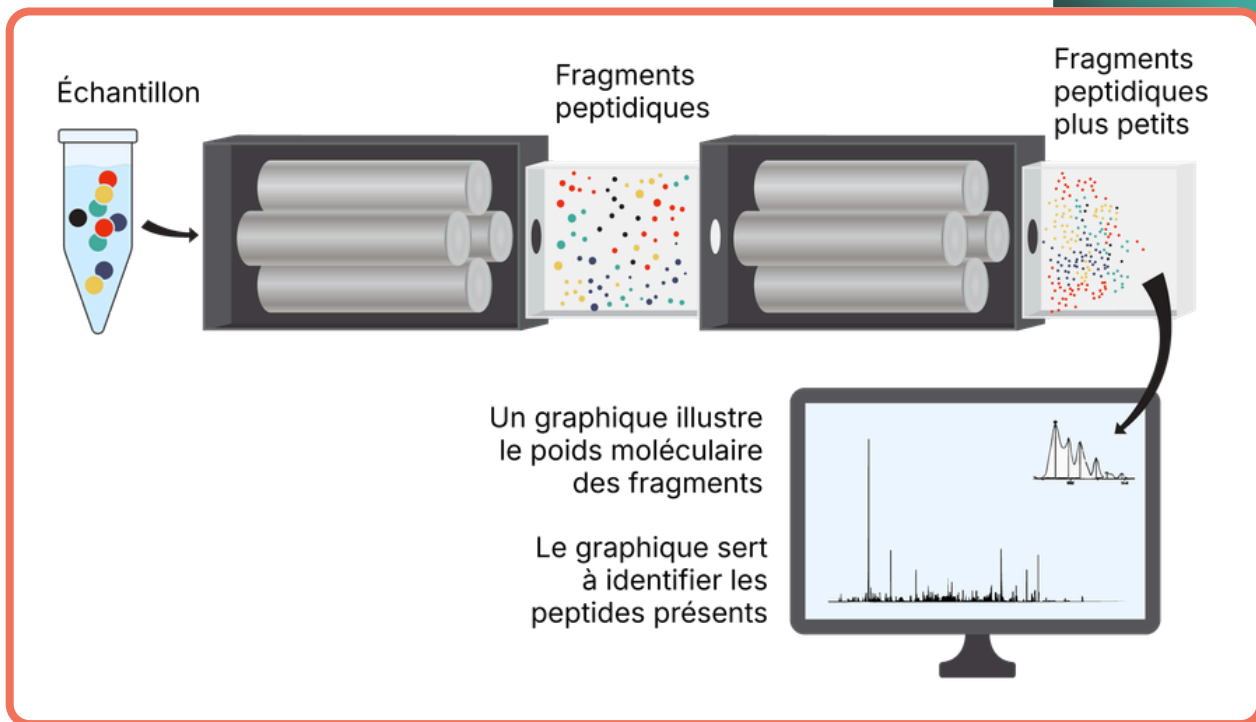


FIGURE 2

Un spectromètre de masse en tandem. « Tandem » signifie « deux » analyseurs de masse. L'échantillon passe par le premier analyseur de masse pour produire des fragments. Les fragments passent par un deuxième analyseur de masse pour produire des fragments encore plus petits. La masse de ces fragments est lue par un ordinateur, qui fournit des informations sur les peptides présents dans l'échantillon.

JOHN YATES : IDENTIFICATION À GRANDE ÉCHELLE DES PROTÉINES

Le Dr Yates a fait de nombreuses contributions importantes dans le domaine de la protéomique, mais la plus révolutionnaire concerne son utilisation de la technique MS/MS.

Les expériences de séquençage MS/MS produisent de nombreux schémas de fragmentation des peptides, et les chercheurs ont d'abord obligés d'interpréter manuellement ces schémas pour identifier chaque peptide dérivé de la protéine étudiée. Ce processus était long et difficile. Pour rendre cette tâche plus efficace, le Dr Yates a tiré des données d'un effort scientifique gigantesque remontant au début des années 1990 : le projet de séquençage du **génom**.

À cette époque, des chercheurs du monde entier tentaient de séquencer chaque génome d'un organisme – l'intégralité de l'ADN de l'organisme. La séquence d'acides aminés d'une protéine est déterminée par les instructions codées dans l'ADN de l'organisme, et le génome représente toutes les instructions à partir desquelles les protéines sont construites. Le Dr Yates a réalisé que ces données pourraient aider à découvrir les séquences d'acides aminés des peptides.



John R. Yates III

GÉNOME

Ensemble des informations génétiques d'un organisme (c.-à-d., la totalité de son ADN), contenant toutes les instructions nécessaires à son développement et à sa vie, et qui, en définitive, façonnent l'organisme d'un individu.

En utilisant des données génomiques, nous pouvons générer une image de la façon dont un peptide peut se fragmenter dans une expérience théorique de MS/MS. Comme l'image est générée directement à partir des données du génome, nous connaissons aussi la séquence des acides aminés associée à ce schéma de fragmentation théorique. Le Dr Yates a créé **SEQUEST**, un algorithme informatique qui comparait les données réelles sur les peptides issues de la procédure MS/MS avec les schémas théoriques de fragmentation des peptides obtenus à partir des données de séquençage du génome.

SEQUEST a permis aux chercheurs de ne plus avoir à séquencer la totalité de la séquence d'acides aminés d'une protéine pour identifier celle-ci. Ils pouvaient observer quelques fragments de peptides de cette protéine et l'algorithme appariait ensuite ces fragments à une protéine connue dans la base de données de séquençage génomique. Bref, il était devenu beaucoup plus facile pour les chercheurs d'identifier l'ensemble des protéines d'un échantillon.

Mais même avec SEQUEST, la technique MS/MS n'avait pas encore atteint son plein potentiel. De nombreux chercheurs en protéomique utilisaient encore la 2DGE préalablement à l'analyse de spectrométrie de masse, qui comportait encore le problème de la présence de plusieurs protéines dans un même échantillon. En outre, l'analyse individuelle des points était fastidieuse. Cela rendait particulièrement difficile l'identification d'un grand nombre de protéines à partir d'un échantillon sur gel et la détection des protéines moins abondantes dans cet échantillon. Ainsi, si vous aviez 1000 copies de la protéine A mais seulement 10 copies de la protéine B, et que les deux protéines avaient la même masse et la même charge, l'analyse par spectrométrie de masse pouvait ne détecter que les fragments de la protéine A, ce qui signifie que vous pouviez passer à côté de la protéine B. Pour surmonter ces obstacles, le Dr Yates a élaboré une nouvelle approche qui a supprimé l'utilisation de l'électrophorèse sur gel pour séparer les protéines.

Dans cette approche, un mélange de protéines est décomposé pour produire un mélange complexe de peptides. Les peptides sont ensuite séparés par une technique appelée chromatographie liquide, plus rapide et plus sensible que la technique 2DGE. Elle permet aussi d'introduire des peptides directement dans le spectromètre de masse, presque comme s'ils étaient sur un tapis roulant. Lorsqu'un peptide entre dans le spectromètre de masse, celui-ci identifie sa masse et effectue ensuite la procédure MS/MS. Le Dr Yates et d'autres ont également développé des outils logiciels pour automatiser le processus MS/MS afin de le rendre plus efficace.





Ruedi Aebersold

COMPOSANTS SUBATOMIQUES

Éléments constitutifs des atomes, tels que les protons, les neutrons et les électrons. Le nombre et la proportion de ces éléments déterminent les propriétés chimiques et physiques d'un atome, ainsi que sa nature globale.

PROPRIÉTÉ PHYSIQUE

Une qualité d'une substance observable sans altérer sa nature, comme sa couleur ou son état à température ambiante. Par exemple, l'hydrogène est un gaz incolore.

PROPRIÉTÉ CHIMIQUE

Une qualité d'une substance observable lors d'une réaction chimique, qui modifie généralement sa nature. Par exemple, l'hydrogène réagit rapidement et fortement avec le dioxygène pour former de l'eau.

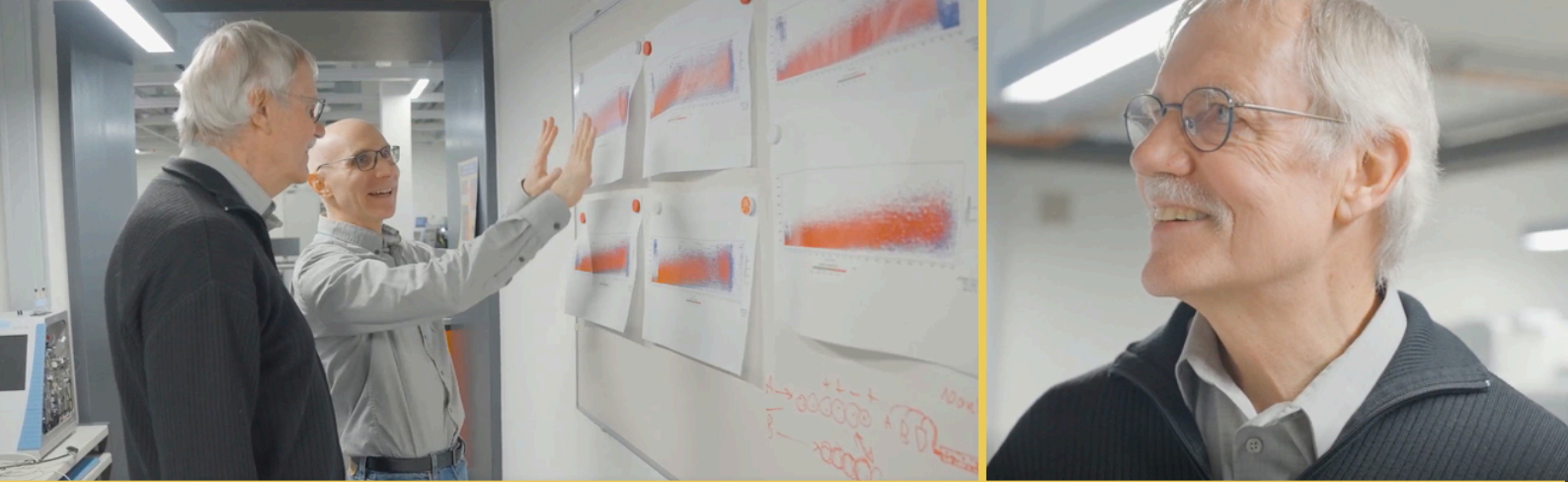
La technique du Dr Yates est connue sous le nom de **protéomique 'shotgun'**; elle s'est avérée indispensable pour permettre aux scientifiques d'identifier et de catégoriser un grand nombre de protéines provenant d'échantillons biologiques complexes. La protéomique shotgun a considérablement élargi la capacité à réaliser de grandes études sur les protéines, les cellules et les tissus, et a finalement contribué à établir la protéomique en tant que domaine distinct.

RUEDI AEBERSOLD : COMPTAGE PRÉCIS DES PROTÉINES

Après avoir compris quelles protéines sont présentes dans votre échantillon, il reste à déterminer combien il y en a. La quantification des protéines est particulièrement importante pour l'étude du rôle qu'elles jouent dans les maladies. Par exemple, une cellule cancéreuse peut produire exactement le même type de protéines qu'une cellule saine, mais elle peut produire 10 fois plus d'une protéine de croissance qui la rend toxique.

Alors que la technique MS/MS nous dit à quel point un peptide particulier est abondant, le dispositif de mesure capte certains fragments beaucoup plus facilement que d'autres. Cela peut rendre difficile de compter avec précision tous les peptides présents dans un échantillon. Pour surmonter cette difficulté, le Dr Aebersold a utilisé un concept de chimie, celui des isotopes. Un atome devient un isotope lorsqu'il y a un changement dans le nombre de neutrons qu'il compte – l'un de ses principaux **composants subatomiques**. Bien que les isotopes agissent de la même façon que les atomes ordinaires dans une réaction **chimique**, ils ont des **propriétés physiques** légèrement différentes que nous pouvons suivre dans les données de spectrométrie de masse.

En 1999, le Dr Aebersold a introduit une technique appelée marquage d'affinité à code isotopique (ICAT), qui crée des étiquettes chimiques pouvant être attachées directement aux peptides. Le Dr Aebersold a marqué les peptides d'une cellule saine avec un marqueur isotopique «léger» utilisant un atome de carbone standard, et il a marqué les peptides d'une cellule malade avec un marqueur isotopique «lourd» en utilisant un atome de carbone ayant un neutron supplémentaire. Il a ensuite mélangé les échantillons et les a analysés à l'aide d'une procédure protéomique shotgun. Il en est ressorti que les peptides légers et lourds ont la même charge, mais en raison du neutron supplémentaire, le peptide provenant de la cellule malade a une masse légèrement supérieure. En conséquence, le peptide plus lourd apparaît légèrement déplacé vers la droite du peptide léger sur le graphique de spectrométrie de masse.



Pour la première fois, les scientifiques pouvaient comparer les quantités relatives des mêmes protéines dans différentes cellules, grâce à la découverte de l'étiquette isotopique d'Aebersold.

Le Dr Aebersold a également aidé à surmonter certaines limites de la protéomique shotgun. Il s'est rendu compte que, même si cet outil était idéal pour scanner à l'aveugle un grand nombre de fragments peptidiques, les scientifiques avaient parfois besoin d'un outil mieux ciblé. Pour remédier à cela, son laboratoire a été le premier à mettre au point la protéomique ciblée. Plutôt que d'analyser des millions de fragments de peptides, un chercheur pouvait programmer l'appareil de mesure d'un spectromètre de masse pour rechercher un ensemble spécifique de protéines liées à une maladie avec une précision extrême. Cette percée a eu un impact si grand que la revue *Nature Methods* a nommé la protéomique ciblée « Méthode de l'année » en 2012.

Le dernier chef-d'œuvre du Dr Aebersold fut une stratégie ciblée appelée DIA-SWATH MS, s'appuyant sur une technique, DIA, qui avait été proposée par le Dr Yates quelques années auparavant. La méthode DIA-SWATH MS a permis aux scientifiques de transformer un petit échantillon clinique, comme une goutte de sang, en capsule temporelle numérique permanente représentant chaque protéine mesurable de l'échantillon. Dans quelques décennies, si un scientifique découvre une nouvelle protéine liée à une maladie, il n'aura plus besoin d'un nouvel échantillon de sang : il lui suffira d'ouvrir le fichier numérique du Dr Aebersold et de vérifier si cette protéine était présente depuis le début.

MATTHIAS MANN : DÉTECTION DES PROTÉINES DANS LES PLUS PETITS BIO-ÉCHANTILLONS

Alors que le Dr Yates a trouvé comment identifier les protéines et que le Dr Aebersold a trouvé comment les compter, la dernière pièce du puzzle appartient au Dr Mann. Pour la première fois, les scientifiques pouvaient comparer les quantités relatives des mêmes protéines dans différentes cellules, grâce à la découverte de l'étiquette isotopique d'Aebersold.

Le Dr Aebersold a également aidé à surmonter certaines limites de la protéomique shotgun. Il s'est rendu compte que, même si cet outil était idéal pour scanner à l'aveugle un grand nombre de fragments peptidiques, les scientifiques avaient parfois besoin d'un outil mieux ciblé. Pour remédier à cela, son laboratoire a été le premier à mettre au point la protéomique ciblée. Plutôt que d'analyser des millions de fragments de peptides, un chercheur pouvait programmer l'appareil de mesure d'un spectromètre de masse pour rechercher un ensemble spécifique de protéines liées à une maladie avec une précision extrême. Cette percée a eu un impact si grand que la revue *Nature Methods* a nommé la protéomique ciblée « Méthode de l'année » en 2012.



Matthais Mann

La nano-ESI a également rendu la protéomique accessible à pratiquement tous les biologistes et biochimistes, car ils n'avaient désormais besoin que d'une infime quantité de matériel biologique pour réaliser une expérience.

Ce dernier était responsable de rendre la mesure suffisamment sensible pour travailler sur du matériel biologique réel. Alors que les méthodes précédentes nécessitaient de grands échantillons hautement purifiés, les outils du Dr Mann ont ramené la protéomique à l'échelle d'un petit morceau de tissu, d'une goutte de sang et, finalement, d'une seule cellule. Ces développements ont permis d'utiliser la protéomique là où elle compte le plus : en biologie humaine et en médecine.

Le Dr Mann a terminé son doctorat sous la direction du scientifique John Fenn, lauréat du prix Nobel qui a inventé l'ionisation par électrospray (ESI). Cette méthode est utilisée pour transformer des biomolécules liquides en un gaz aéroporté afin que le spectromètre de masse puisse les analyser. Le Dr Mann a adapté cette technique, couronnée par le prix Nobel, en la réduisant et en développant l'ionisation électrospray *nano*, qui permet au spectromètre de masse d'analyser des gouttelettes microscopiques de liquide.

Avant le Dr Mann, il fallait de très gros échantillons biologiques hautement purifiés pour obtenir une mesure. Grâce à la **nano-ESI**, la machine est devenue si sensible qu'elle pouvait séquencer des protéines en quantités de l'ordre du femtomole, une échelle bien inférieure à ce que les techniques protéomiques précédentes pouvaient atteindre. La nano-ESI a également rendu la protéomique accessible à pratiquement tous les biologistes et biochimistes, car ils n'avaient désormais besoin que d'une infime quantité de matériel biologique pour réaliser une expérience.

Ce dernier était responsable de rendre la mesure suffisamment sensible pour travailler sur du matériel biologique réel. Alors que les méthodes précédentes nécessitaient de grands échantillons hautement purifiés, les outils du Dr Mann ont ramené la protéomique à l'échelle d'un petit morceau de tissu, d'une goutte de sang et, finalement, d'une seule cellule. Ces développements ont permis d'utiliser la protéomique là où elle compte le plus : en biologie humaine et en médecine.

Le Dr Mann a terminé son doctorat sous la direction du scientifique John Fenn, lauréat du prix Nobel qui a inventé l'ionisation par électrospray (ESI). Cette méthode est utilisée pour transformer des biomolécules liquides en un gaz aéroporté afin que le spectromètre de masse puisse les analyser. Le Dr Mann a adapté cette technique, couronnée par le prix Nobel, en la réduisant et en développant l'ionisation électrospray *nano*, qui permet au spectromètre de masse d'analyser des gouttelettes microscopiques de liquide.

Avant le Dr Mann, il fallait de très gros échantillons biologiques hautement purifiés pour obtenir une mesure. Grâce à la nano-ESI, la machine est devenue si sensible qu'elle pouvait séquencer des protéines en quantités de l'ordre du femtomole.

Une échelle bien inférieure à ce que les techniques protéomiques précédentes pouvaient atteindre. La nano-ESI a également rendu la protéomique accessible à pratiquement tous les biologistes et biochimistes, car ils n'avaient désormais besoin que d'une infime quantité de matériel biologique pour réaliser une expérience.

Comme les Drs Yates et Aebersold, le Dr Mann a créé une sorte de logiciel pour la protéomique. Son approche, appelée «étiquette de séquence peptidique», fut l'une des premières méthodes informatiques permettant d'identifier instantanément les peptides et leurs modifications chimiques directement à partir de spectres de masse en tandem en les comparant à des bases de données génomiques. Plus tard, son laboratoire a créé MaxQuant, l'un des logiciels les plus utilisés encore aujourd'hui pour l'analyse des données brutes de spectrométrie de masse.

Le Dr Mann a ensuite révolutionné la protéomique quantitative avec une méthode appelée SILAC. Plutôt que d'attacher une étiquette aux peptides après leur récolte (comme dans la méthode du Dr Aebersold), il a introduit directement des marqueurs isotopiques dans des cellules vivantes placées dans une boîte de Petri afin qu'elles puissent intégrer des marqueurs à leurs propres protéines au fur et à mesure qu'elles croissent. Cela a rendu beaucoup plus simple la comparaison et la quantification des protéines dans les cellules vivantes et permis une avancée majeure: grâce à la technique SILAC, l'équipe du Dr Mann a réalisé la première analyse d'un protéome complet, identifiant et quantifiant chaque protéine dans des cellules de levure vivantes. C'était la première fois que l'ensemble protéique complet d'un organisme était mesuré.



Les méthodes du Dr Mann sont en voie d'être largement utilisées en biomédecine. Si un patient est malade, les médecins prélèvent un échantillon microscopique de tissu ou une minuscule goutte de sang par piqûre au doigt, l'analysent grâce aux flux de travail à grande vitesse du Dr Mann et examinent l'ensemble de son protéome en temps réel afin de concevoir des traitements médicaux personnalisés.

Le laboratoire du Dr Mann a également étendu la recherche protéomique aux tissus intacts. En 2022, il a introduit la protéomique visuelle profonde (DVP), capable d'extraire des cellules individuelles d'une tranche de tissu et de lire leur teneur protéique complète sans perdre le contexte spatial. La DVP a plusieurs applications médicales, qu'il s'agisse de cibler précisément des cellules cancéreuses au sein de tissus sains ou de trouver une nouvelle utilisation pour un médicament existant. Elle a contribué à lancer la protéomique spatiale en tant que domaine, et Nature Methods l'a nommée Méthode de l'année 2024, dix ans après que la protéomique ciblée du Dr Aebersold ait reçu le même honneur.

CONSTRUIRE L'AVENIR DE LA PROTÉOMIQUE

La science progresse rarement grâce à une seule découverte majeure; elle avance lorsque des résultats indépendants se conjuguent et nous poussent vers de nouvelles découvertes. Le Dr John Yates III a doté le spectromètre de masse de la capacité d'identifier les protéines, automatisant ainsi la façon dont nous lisons l'empreinte structurale d'une protéine et organisons les fragments peptidiques par chromatographie liquide. Le Dr Ruedi Aebersold a donné à la machine la capacité de quantifier les protéines, en utilisant la chimie isotopique pour compter précisément les niveaux fluctuants de protéines et de faire avancer la protéomique vers une ère numérique ouverte. Et le Dr Matthias Mann a doté la machine de la sensibilité nécessaire pour travailler sur du matériel biologique réel, en réduisant l'échantillon requis à des gouttelettes microscopiques, en fournissant les outils logiciels nécessaires pour cartographier des protéomes vivants entiers et, plus récemment, en permettant aux cliniciens de lire le protéome d'une seule cellule directement à partir de tissu ou de sang.

Ensemble, ces trois pionniers ont transformé la protéomique, d'un rêve inaccessible en une pierre angulaire de la biologie moderne, changeant à jamais notre compréhension de la vie, de la santé et de la maladie.

Article rédigé par Leanne Cherry

Illustré par Heather Ng-Cornish

Cet article a été revu par les Drs Ruedi Aebersold, Matthias Mann et John Yates et leurs collègues du point de vue de sa précision et de son accessibilité.

RENCONTREZ LES SCIENTIFIQUES :



Ruedi Aebersold est un scientifique suisse-canadien et un pionnier du domaine de la protéomique. Il a occupé des postes de professeur à l'Université de la Colombie-Britannique et à l'Université de Washington avant de fonder l'Institut de biologie des systèmes à Seattle. En 2004, il a rejoint l'ETH Zurich, où il a fondé l'Institut de biologie des systèmes moléculaires. Son groupe de recherche a développé des technologies, des logiciels et des outils statistiques largement utilisés pour étudier le protéome, aidant à rendre la recherche protéomique plus précise, reproductible et accessible. Ses travaux ont reçu de nombreux prix internationaux, dont le Prix suisse Marcel Benoist et le Prix Heineken 2024 pour la biochimie et la biophysique.



Matthias Mann est un pionnier de la protéomique basée sur la spectrométrie de masse. Il a étudié la physique et les mathématiques à l'Université de Göttingen et obtenu un doctorat à l'Université Yale, où ses travaux ont contribué au développement de l'ionisation par électrovaporisation pour les grandes biomolécules. Tout au long de sa carrière, il a développé des technologies fondamentales et des méthodes de calcul pour identifier et mesurer les protéines, y compris des approches maintenant largement employées dans la recherche protéomique. Depuis 2005, il dirige le Département de protéomique et de transduction des signaux à l'Institut Max Planck de biochimie de Munich. Parmi les nombreux honneurs internationaux qu'il a reçus, il y a le Prix Leibniz, le Prix Louis-Jeantet pour la médecine et le Prix Heineken 2024 pour la biochimie et la biophysique.



John R. Yates III est un pionnier de la protéomique basée sur la spectrométrie de masse et professeur à l'Institut Scripps Research. Il a obtenu un doctorat en chimie de l'Université de Virginie, où il a étudié le séquençage des protéines par spectrométrie de masse en tandem, avant de compléter une formation postdoctorale à Caltech. Le Dr Yates est l'inventeur principal de SEQUEST, un logiciel qui aide à identifier les protéines en jumelant les données de spectrométrie de masse avec les séquences dans les bases de données sur les protéines, et développeur principal des protéomiques shotgun pour l'analyse des mélanges de protéines complexes. Son laboratoire continue de développer des technologies protéomiques pour étudier les protéines et les systèmes biologiques. Ses travaux ont été récompensés par de nombreux prix internationaux en chimie analytique et en protéomique.

Nous tenons à remercier les profs. Aebersold, Mann et Yates et leurs collaborateurs pour leur contribution à cet article.



EXAMEN DE L'ACCESSIBILITÉ POUR LES JEUNES

Cet article a été examiné par des élèves du secondaire par l'entremise de la Canadian Association for Girls in Science (CAGIS) – le plus grand et le plus ancien club canadien de STIM (sciences, technologie, ingénierie et mathématiques) pour les filles et les jeunes de tous genres, âgés de 7 à 17 ans. Fondé en 1992, ce club primé stimule l'intérêt pour les STIM (sciences, technologies, ingénierie et mathématiques) grâce à des programmes virtuels et des clubs locaux qui organisent des visites de laboratoires, d'ateliers et des sites sur le terrain pour rencontrer des mentors et participer à des activités amusantes et pratiques. Leur rétroaction réfléchie sur la clarté, l'accessibilité et la mobilisation des lecteurs a contribué à façonner la version finale de cet article et à s'assurer qu'elle est attrayante et accessible pour les jeunes lecteurs.



Arshia Nair • 10^e année

« Je m'intéresse à la science des maladies neurodégénératives, qui alimente mon désir de poursuivre une carrière dans le domaine de la santé. »



Cynthia Rayson • 10^e année

« J'espère étudier l'ingénierie biomédicale et développer de nouvelles technologies dentaires pour améliorer les soins aux patients. »



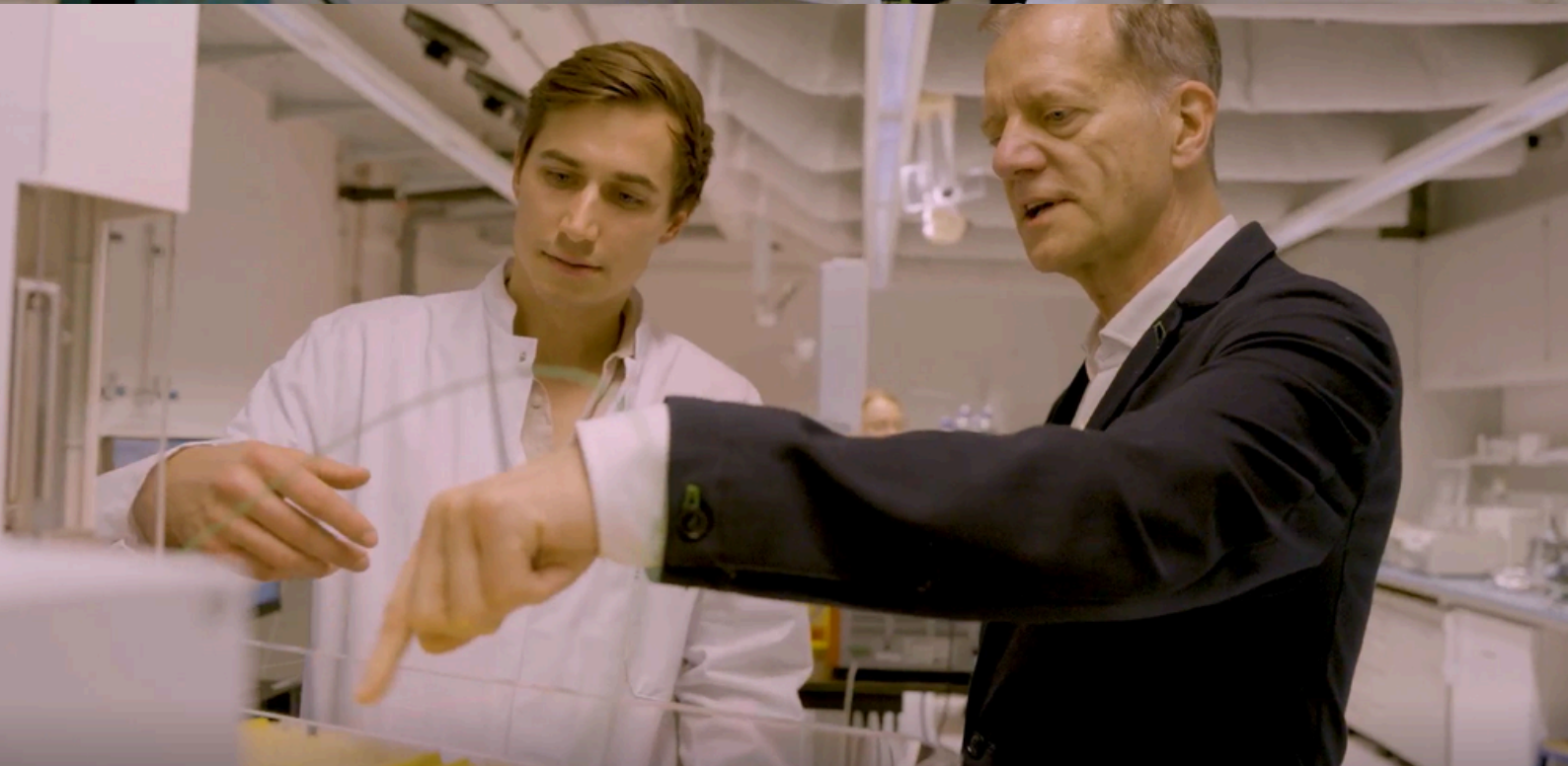
Valini Parasram • 11^e année

« À l'avenir, j'espère étudier la chimie et ses applications nucléaires. »



June Liu • 11^e année

« J'aspire à poursuivre une carrière dans le domaine de la santé ou de la biomédecine en mettant l'accent sur la recherche appliquée et potentiellement sur les affaires, en réinventant la façon dont nous abordons les problèmes du monde réel avec des solutions pratiques et innovantes. »



ZOOM SUR LES MOLÉCULES BIOLOGIQUES : UNE NOUVELLE PERSPECTIVE

DR WOLFGANG BAUMEISTER

LES PRIX INTERNATIONAUX CANADA GAIRDNER

Directeur émérite et membre scientifique, Institut Max-Planck de biochimie, Martinsried, Allemagne; professeur distingué, Université ShanghaiTech, Chine

ABSTRAIT

Wolfgang Baumeister a développé une technologie appelée tomographie cryoélectronique qui permet aux chercheurs de voir la structure 3D de l'intérieur d'une cellule. Cette méthode consiste à congeler instantanément les cellules lorsqu'elles sont actives et à utiliser un faisceau d'électrons, comme un appareil photo, pour capter la cellule sous plusieurs angles. Le résultat est une image 3D détaillée qui révèle comment les molécules interagissent et s'assemblent pour former la machinerie interne de la cellule. Traditionnellement, les scientifiques étudiaient une seule partie d'une cellule à la fois. La technologie du Dr Baumeister permet aux chercheurs de voir comment ces pièces s'assemblent, ce qui nous donne une image beaucoup plus claire de la façon dont les cellules sont organisées et fonctionnent.

ÉTUDIANTS ÉVALUATEURS :



ADRIENNE
11e année



DEEPA
11e année



RANEEM
12e année



VIENNA
12e année

Les cellules sont le fondement de la vie sur Terre. Malgré leur taille microscopique, ce sont des systèmes vivants incroyablement complexes qui dépendent de nombreux composants internes pour fonctionner. Nous avons étudié la façon dont les cellules sont construites depuis la fin des années 1800, et ces travaux se poursuivent encore dans le domaine de la biologie structurale.

La structure d'une cellule peut révéler des informations clés sur son rôle dans la maladie ou comment nous pourrions l'utiliser pour améliorer nos médicaments. Cependant, les spécialistes de la biologie structurale sont confrontés à un défi majeur: la plupart des cellules sont si petites qu'elles sont invisibles à l'œil nu. Pour surmonter cet obstacle, nous avons dû développer des techniques d'imagerie très innovantes.

Pour le Dr Wolfgang Baumeister, scientifique à l'Institut Max Planck de biochimie, sa plus grande réussite a été de développer une nouvelle technique d'imagerie révolutionnaire appelée **cryo-tomographie électronique (cryo-ET)**, qui nous permet de générer des modèles 3D clairs et précis des cellules et de leurs composants dans leur état naturel.

Les progrès du Dr Baumeister ont établi la cryo-ET comme outil essentiel en biologie structurale. Son travail nous permet non seulement de visualiser les composants individuels d'une cellule, mais aussi de peindre une image de la façon dont ces composants s'amalgament et forment un être vivant. Globalement, le Dr Baumeister a fourni un aperçu crucial de la structure de l'unité la plus fondamentale de la vie.

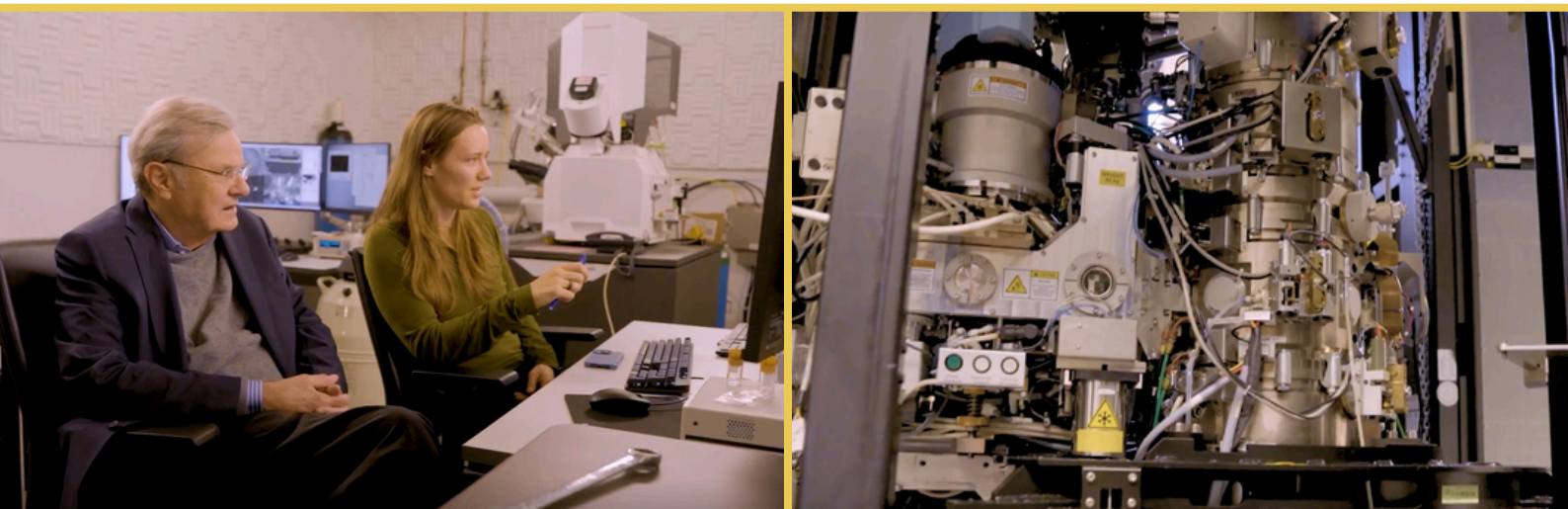
BREF HISTORIQUE DE L'IMAGERIE DES BIOMOLÉCULES

Pendant la majeure partie de l'histoire de la biologie structurale, nous avons utilisé une technique appelée **cristallographie aux rayons X** pour visualiser les protéines et les autres petites molécules biologiques. Cette technique fonctionne en créant des millions de copies d'une protéine particulière et en les disposant en une structure cristalline – un agencement symétrique et répétitif de molécules formant un cristal solide. Nous dirigeons ensuite les rayons X vers le cristal, et à mesure que les rayons le traversent, ils se dispersent dans différentes directions selon la structure de la protéine. En analysant les schémas de dispersion, nous pouvons reconstruire un modèle 3D de la protéine individuelle.

Comme toute technique de laboratoire, la cristallographie aux rayons X a ses limites. De manière générale, les rayons X ne peuvent être utilisés pour visualiser les protéines que lorsque celles-ci sont organisées en une structure plus grande, comme un cristal. Une molécule de protéine individuelle ne peut généralement pas diffuser suffisamment les rayons X pour créer un motif que nous puissions interpréter. L'un des principaux problèmes de la cristallographie aux rayons X est que toutes les molécules biologiques ne peuvent pas facilement former un cristal. Déterminer quelles protéines peuvent former des cristaux, et créer les conditions idéales pour le processus de cristallisation, est incroyablement difficile.

En outre, même pour les protéines qui se cristallisent facilement, la cristallographie aux rayons X exige que l'on obtienne un échantillon hautement purifié, contenant des millions de copies de la protéine que l'on souhaite imager. L'objectif est de garantir que le cristal de protéines qui en résulte produise un diagramme de diffusion qui reflète fidèlement la structure de la protéine. De nombreuses techniques de purification modifient la structure ou la composition d'une molécule, ce qui nous expose au risque de perdre des informations cruciales durant nos expériences.

Après avoir travaillé de nombreuses années avec la cristallographie aux rayons X, le Dr Baumeister connaît bien ses défis. Il a commencé à réfléchir à de nouvelles façons d'aborder les problèmes de la biologie structurale, comme d'autres scientifiques de ce domaine.



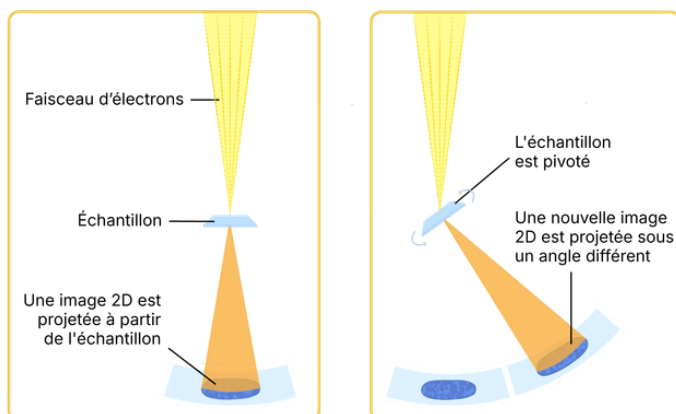
PRÉSENTATION DE LA CRYO-ET

Dans les années 1970, des scientifiques ont développé la cryo-microscopie électronique (cryo-EM), une technique d'imagerie révolutionnaire qui a reçu le prix Nobel de chimie en 2017. Le Dr Baumeister a ensuite perfectionné cette technologie en développant la **cryo-tomographie électronique (cryo-ET)**, qui permettait de créer des images 3D détaillées des cellules.

Au lieu d'utiliser des rayons X, la cryo-tomographie électronique (cryo-ET) dirige un faisceau d'électrons vers un échantillon biologique, tel une cellule ou l'un de ses nombreux composants. Les faisceaux d'électrons ont une énergie bien supérieure à celle des rayons X et, de ce fait, ils permettent d'imager la structure d'une molécule avec une plus grande précision. Cependant, l'énergie plus élevée augmente également la probabilité que le faisceau cause des **dommages dus aux radiations** à l'échantillon.

Pour maintenir l'hydratation des cellules et minimiser ces dommages, l'échantillon est plongé dans un liquide refroidi à environ -180°C . Lorsque l'eau gèle, ses molécules se réorganisent généralement en une structure cristalline rigide. C'est ainsi que l'eau liquide devient des blocs de glace solide. Cependant, la méthode utilisée en cryo-ET congèle l'échantillon via un processus différent appelé vitrification, qui solidifie les molécules de l'échantillon sur place sans permettre la formation de cristaux de glace rigides. En empêchant les molécules de se réorganiser en cristaux de glace, l'échantillon est en quelque sorte figé dans le temps, ce qui signifie que nous pouvons l'observer alors qu'il est proche de son état naturel. Le procédé de vitrification protège également l'échantillon de l'énergie du faisceau d'électrons.

Lorsque les électrons traversent l'échantillon biologique, ils laissent une ombre qui reflète la structure interne et externe de l'échantillon (**Figure 1**). Nous faisons pivoter l'échantillon plusieurs fois afin de pouvoir y faire passer des électrons sous différents angles. Chaque ombre laissée par le faisceau à haute énergie nous révèle la structure moléculaire de l'échantillon sous un angle légèrement différent, comme si nous photographions un objet depuis plusieurs positions (**Figure 2**).



DOMMAGES CAUSÉS PAR LES RADIATIONS

Processus par lequel des ondes ou des particules de haute énergie affectent les atomes d'un objet physique, vivant ou non. Les faisceaux de haute énergie peuvent rompre les liaisons chimiques et, en biologie structurale, détruire l'échantillon.

FIGURE 1

Un faisceau d'électrons traverse l'échantillon, projetant ainsi une image bidimensionnelle d'une cellule.

FIGURE 2

L'échantillon est mis en rotation, ce qui permet au faisceau d'électrons de projeter une image de la cellule sous un angle différent.

À partir de là, nous pouvons compiler les images et calculer un modèle 3D de l'échantillon (**Figure 3**).

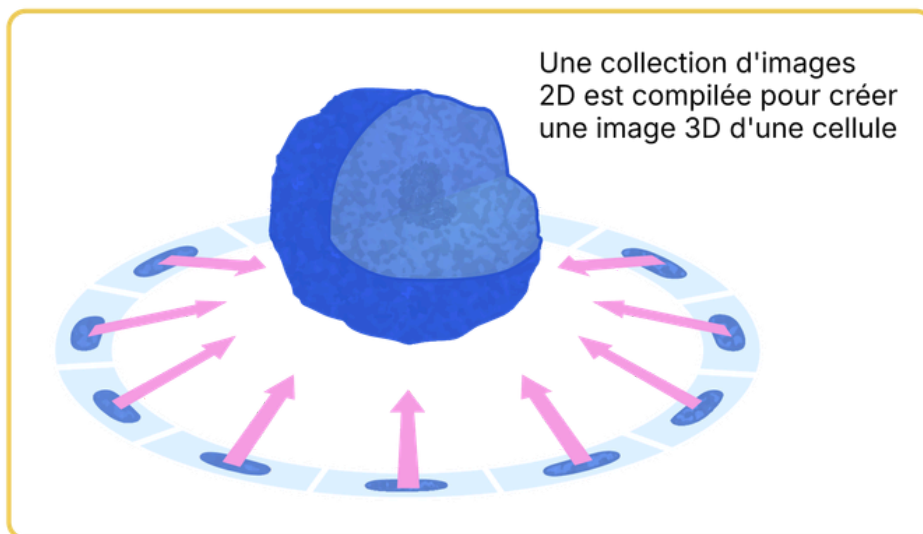


FIGURE 3

De nombreuses images bidimensionnelles sont prises de la cellule. Cette collection est utilisée pour créer une représentation tridimensionnelle de la cellule.

AVANTAGES DE LA CRYO-ET

La technique du DrBaumeister présentait plusieurs avantages importants par rapport aux méthodes d'imagerie cellulaire antérieures. Tout comme la cristallographie aux rayons X, la méthode de cryo-microscopie électronique originale souffrait du besoin d'avoir des échantillons incroyablement purs d'une molécule biologique, car elle nécessitait de nombreuses copies de la même molécule congelée dans différentes orientations pour générer un modèle 3D.

Il en va autrement de la cryo-ET. Comme nous faisons pivoter l'échantillon pour le capter sous différents angles, la technique ne requiert qu'un seul exemplaire de l'échantillon pour visualiser sa structure 3D. Par conséquent, nous ne sommes pas limités aux molécules qui doivent former une structure cristalline pour être visibles ou subir un processus de purification rigoureux. Nous pouvons donc utiliser la cryo-tomographie électronique pour découvrir la structure de cellules entières et individuelles – ainsi que tous leurs composants internes – alors qu'elles sont encore dans leur état natif.

Auparavant, nous abordions les problèmes de la biologie structurale en isolant les composants individuels d'une cellule et en essayant de capter leur apparence. Grâce à la cryo-tomographie électronique (cryo-ET), nous pouvons observer une cellule dans un environnement quasi naturel, ce qui nous permet de produire un modèle beaucoup plus précis de sa structure et de mieux comprendre son fonctionnement.

DÉVELOPPEMENT DE LA CRYO-ET

Bien que la cryo-ET soit incroyablement puissante aujourd'hui, elle n'aurait jamais atteint son niveau actuel sans la détermination du Dr Baumeister, qui a consacré toute sa carrière à son développement. Il a dû surmonter obstacle après obstacle, non seulement pour perfectionner la technologie, mais aussi pour prouver qu'elle pouvait être utilisée en vue de résoudre des problèmes de biologie structurale.

La microscopie électronique – la technique qui nous a permis pour la première fois d'imager des structures minuscules à l'aide d'un faisceau d'électrons – a été initialement conçue pour être utilisée et réglée manuellement. L'emploi d'un ordinateur permettait de positionner l'échantillon, de focaliser le faisceau d'électrons, puis de prendre des clichés de l'échantillon pour capter une image 2D. Cependant, la cryo-tomographie électronique, qui utilise aussi un faisceau d'électrons, nécessite que l'échantillon soit photographié sous une centaine d'angles différents. Cela signifiait que nous devions repositionner et recentrer manuellement l'échantillon biologique avant chaque prise d'image. Ce procédé était non seulement long et fastidieux, mais il augmentait également le risque d'erreurs et de dommages dus aux radiations.

Conscient des limites de la cryo-ET manuelle, le Dr Baumeister a développé un logiciel et un matériel permettant d'automatiser ce processus. Il a également mis au point une technologie permettant de maintenir la dose d'électrons dans des limites tolérables, minimisant ainsi les dommages causés par radiation.

Même après avoir simplifié la technique, le Dr Baumeister devait encore démontrer la mesure dans laquelle la cryo-ET pouvait être utile. La technique de vitrification utilisée aujourd'hui en cryo-ET a d'abord été employée en cryo-EM, couronnée par un prix Nobel. Dans sa quête pour démontrer l'utilité de la cryo-ET, le Dr Baumeister a utilisé la technique de solidification de la cryo-EM pour imager *Dictyostelium*, un minuscule organisme unicellulaire. Ces cellules sont incroyablement fines, ce qui les rend idéales pour les essais de cryo-ET car les électrons peuvent les traverser sans grande difficulté. Les travaux du Dr Baumeister sur cet organisme ont prouvé de manière concluante que la cryo-ET pouvait visualiser la structure interne des cellules, jusqu'à une échelle de cinq nanomètres, ce qui est dix mille fois plus petit qu'un cheveu humain.

Les travaux du Dr Baumeister ont aussi considérablement élargi la gamme des cellules que nous pouvions examiner grâce à la cryo-ET. Tel que mentionné, la cryo-ET est mieux adaptée aux échantillons plus fins. Cependant, plusieurs des cellules qui nous intéressent, comme les cellules humaines, sont trop épaisses pour se prêter à la procédure de la cryo-ET dans leur état d'origine.



Pour surmonter cet obstacle, le Dr Baumeister a adapté une technologie existante appelée faisceaux d'ions focalisés (FIB) pour aider à rendre les cellules plus fines. Bref, les FIB nous permettent de réaliser des tranches extrêmement fines d'un échantillon biologique directement à partir de tissus et d'organismes. Nous pouvons ensuite utiliser la cryo-tomographie électronique sur chacune des tranches de tissu pour obtenir un modèle 3D de la structure du tissu. L'utilisation novatrice des FIB par Baumeister nous a permis d'imager pratiquement n'importe quel échantillon biologique imaginable; les possibilités sont devenues infinies.

En outre, Baumeister et son équipe ont créé un algorithme informatique qui contribue à clarifier les images prises lors d'une procédure de cryo-ET. Du fait de la complexité et de la densité de l'organisation cellulaire, les images de cryo-tomographie électronique peuvent paraître très chargées lors de leur acquisition. De plus, bien que le faisceau d'électrons soit essentiel à la capture d'images, il peut également introduire du bruit et des irrégularités dans les images, rendant le traitement des images encore plus difficile. Le Dr Baumeister a ainsi créé un algorithme de débruitage / réduction du bruit pour la cryo-ET, le premier du genre à la fois à supprimer les informations inutiles ajoutées par les faisceaux d'électrons et à préserver les informations structurelles de la cellule. En fait, l'algorithme offre une telle clarté qu'il peut identifier les structures individuelles présentes dans la cellule qui assurent des fonctions cellulaires essentielles.

LES DÉCOUVERTES FAITES PAR LE DR BAUMEISTER GRÂCE À LA CRYO-ET

Au-delà de tout le travail qu'il a fait pour améliorer le cryo-ET en tant que technologie, le Dr Baumeister a fait de nombreuses découvertes importantes en biologie structurale en utilisant cette technique. L'essentiel de ses recherches portait sur le protéasome, la structure cellulaire responsable de la dégradation des protéines endommagées ou défectueuses.

Au cours de sa carrière, le Dr Baumeister a révélé une grande partie de la structure du protéasome, en commençant par quelques particules et en finissant par reconstituer l'ensemble. On pense que le dysfonctionnement du protéasome joue un rôle dans de nombreuses maladies telles que la maladie d'Alzheimer et la maladie de Parkinson, et comprendre comment le protéasome est construit peut nous aider à trouver comment l'aider lorsqu'il cesse de bien fonctionner. Depuis ses travaux sur le protéasome, il a ensuite réalisé l'imagerie de plusieurs autres machines moléculaires importantes au sein des cellules.

L'engagement et les contributions du Dr Baumeister dans le domaine de la biologie structurale sont inestimables. Grâce à l'effort qu'il a déployé tout au long de sa carrière pour innover, perfectionner et appliquer la cryo-ET, il nous a offert un aperçu de la structure même de la vie.

Article rédigé par Leanne Cherry

Illustré par Heather Ng-Cornish

Cet article a été revu par le Dr Wolfgang Baumeister et ses collègues du point de vue de sa précision et de son accessibilité.



RENCONTREZ LE SCIENTIFIQUE : Dr Wolfgang Baumeister

Wolfgang Baumeister est un biophysicien allemand et pionnier de la biologie structurale. Il a étudié la biologie, la chimie et la physique et a obtenu un doctorat en biophysique de l'Université de Düsseldorf. En 1982, il a rejoint l'Institut Max Planck de biochimie, où il est ensuite devenu directeur du Département de biologie structurale. Le Dr Baumeister et son équipe ont développé et perfectionné des techniques de microscopie électronique qui permettent aux scientifiques d'étudier les structures moléculaires à l'intérieur des cellules avec une précision remarquable. Son travail a transformé la façon dont les chercheurs étudient l'organisation et la fonction des cellules. Ses nombreuses distinctions internationales comprennent le Prix Louis-Jeantet en médecine et le Prix Shaw 2025 en sciences de la vie et en médecine.



EXAMEN DE L'ACCESSIBILITÉ POUR LES JEUNES

Cet article a été examiné par des élèves du secondaire par l'entremise de la Canadian Association for Girls in Science (CAGIS) – le plus grand et le plus ancien club canadien de STIM (sciences, technologie, ingénierie et mathématiques) pour les filles et les jeunes de tous genres, âgés de 7 à 17 ans. Fondé en 1992, ce club primé stimule l'intérêt pour les STIM (sciences, technologies, ingénierie et mathématiques) grâce à des programmes virtuels et des clubs locaux qui organisent des visites de laboratoires, d'ateliers et des sites sur le terrain pour rencontrer des mentors et participer à des activités amusantes et pratiques. Leur rétroaction réfléchie sur la clarté, l'accessibilité et la mobilisation des lecteurs a contribué à façonner la version finale de cet article et à s'assurer qu'elle est attrayante et accessible pour les jeunes lecteurs.



Adrienne Ma • 11^e année

« J'espère faire carrière en optométrie pour combiner mon amour d'aider les autres et ma fascination pour l'œil humain. »



Raneem Salah • 12^e année

« Je suis enthousiaste à l'idée d'étudier la biologie humaine et de trouver des moyens d'avoir un impact sur la société grâce à ces connaissances! »



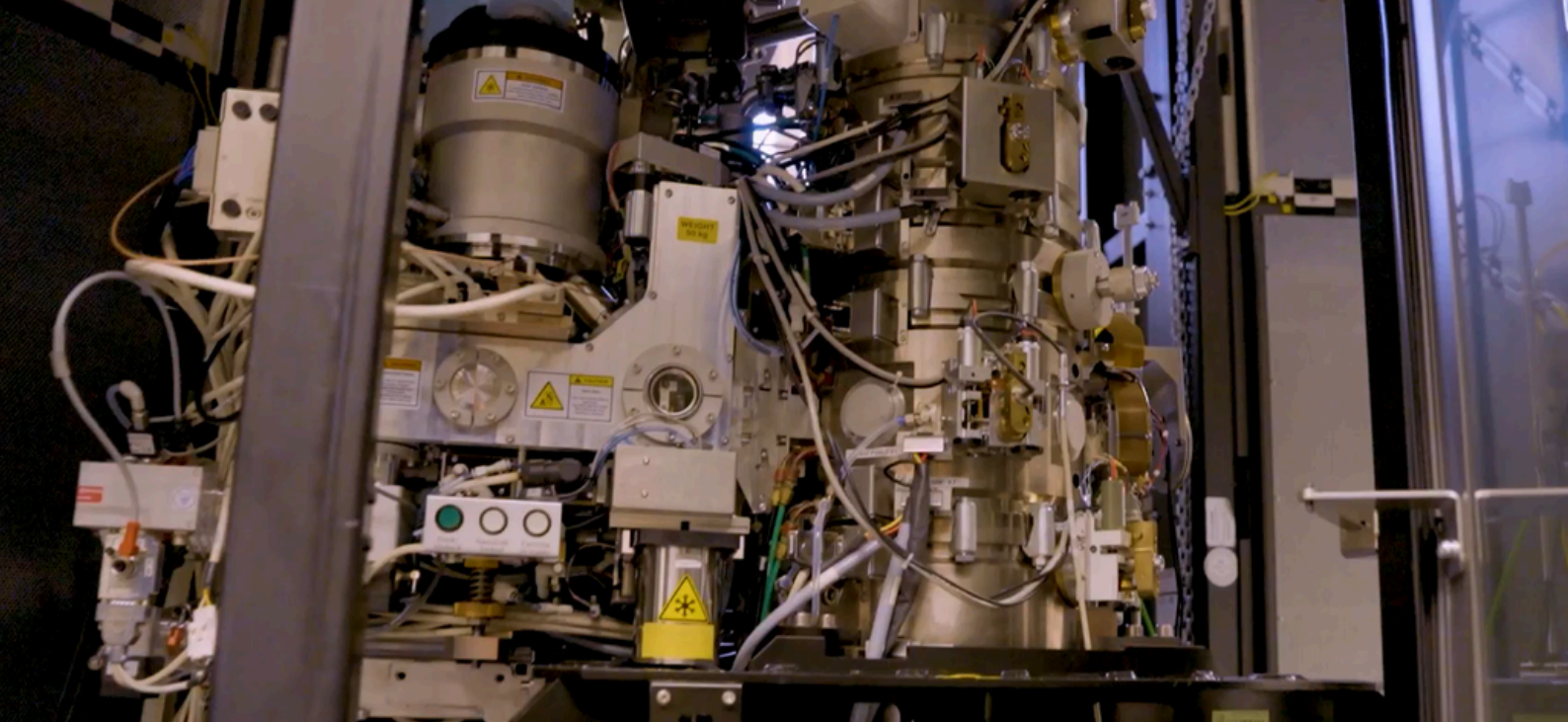
Deepa Kalia • 11^e année

« J'espère combiner mon amour de la technologie avec ma passion pour les affaires et explorer comment la technologie peut être utilisée pour créer des possibilités et des solutions innovantes. »



Vienna Cipparrone • 12^e année

« Je compte étudier les neurosciences et la psychologie, et je veux explorer comment les troubles psychologiques affectent la structure et le fonctionnement du cerveau »





DE LA DÉCOUVERTE À LA DISTRIBUTION : METTRE LE VACCIN ORAL CONTRE LE CHOLÉRA À LA DISPOSITION DU MONDE ENTIER

LE PRIX CANADA GAIRDNER EN SANTÉ MONDIALE

Prof John D. Clemens

Conseiller scientifique principal auprès du directeur général, Institut international des vaccins, Séoul, Corée du Sud; professeur adjoint d'épidémiologie, École de santé publique Fielding, UCLA, Los Angeles, CA, États-Unis

Dr Jan Holmgren

Professeur principal, Académie Sahlgrenska, Université de Göteborg, Suède

ABSTRAIT

Au cours des 40 dernières années, les Drs John D. Clemens et Jan Holmgren ont travaillé ensemble à la mise au point des seuls vaccins oraux contre le choléra approuvés par l'Organisation mondiale de la santé (OMS). Le choléra est une maladie bactérienne qui provoque la diarrhée et se propage souvent dans l'eau contaminée. S'il n'est pas traité rapidement, le choléra peut être mortel, en particulier dans les pays à faible revenu où l'accès à de l'eau propre et salubre peut être limité. Tout au long de leur carrière, les Drs Clemens et Holmgren se sont consacrés au développement et à la distribution de vaccins oraux contre le choléra. Ils ont également mené des études à grande échelle pour démontrer l'efficacité de ces vaccins. Leurs travaux ont permis de sauver d'innombrables vies et ont fondamentalement changé la réponse au choléra des organisations sanitaires mondiales.

ÉTUDIANTS ÉVALUATEURS :



CELINE
9^e année



HARGUN
9^e année



RHYTHM
7^e année



ROSE
8^e année

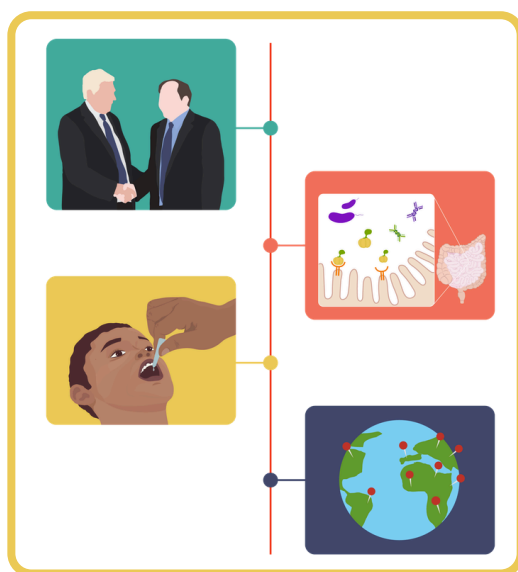
Lorsque nous entendons parler de grandes réalisations scientifiques, nous oublions parfois les années de recherche et de travail acharné qu'une équipe doit accomplir avant de réaliser une percée. Les Drs John D. Clemens et Jan Holmgren nous rappellent qu'un effort continu et la persévérance en science peuvent produire des fruits extraordinaires à tous ceux et celles qui sont impliqués. Après quatre décennies de recherche et de collaboration, ces chercheurs ont donné au monde des vaccins oraux sûrs, peu coûteux et efficaces contre le choléra.

Le **choléra** est une infection bactérienne qui provoque une diarrhée sévère et des vomissements après avoir ingéré de l'eau contaminée. Si elle n'est pas traitée rapidement, elle peut entraîner une déshydratation mortelle, surtout chez les enfants. Grâce à des **systèmes d'assainissement** fonctionnels, la bactérie qui cause le choléra, *Vibrio cholerae*, a été presque éradiquée dans les pays développés.

Cependant, dans les régions du monde en développement, où de nombreuses personnes n'ont pas un accès fiable à de l'eau potable et à des services sanitaires, le choléra demeure un grave défi de santé publique. Les éclosions sont particulièrement fréquentes pendant les périodes de conflit et les crises environnementales, telles que les inondations et les cyclones, qui perturbent les systèmes d'approvisionnement en eau et d'assainissement.

Les Drs Clemens et Holmgren comprennent depuis longtemps la gravité du choléra et ils ont consacré une partie importante de leur carrière au développement, à la distribution et à l'étude des impacts des **vaccins oraux contre le choléra (VOC)**. John Clemens est **épidémiologiste** tandis que Jan Holmgren est **immunologiste**. Ensemble, ils étaient idéalement placés pour s'attaquer à une maladie comme le choléra, qui affecte la santé à l'échelle mondiale.

Comme l'a affirmé John Clemens dans une entrevue: «Mes compétences cliniques et épidémiologiques et les compétences de Jan en matière de découverte scientifique fondamentale ont formé un partenariat parfait qui a véritablement soutenu le travail que nous avons accompli au cours des quatre dernières décennies.»



Mais leur travail n'a pas été facile. Les chercheurs ont rencontré des obstacles à presque chaque étape du processus, du développement initial des VOC à leurs efforts pour distribuer le vaccin aux collectivités qui en ont le plus besoin. Ce n'est qu'au cours de la dernière décennie que les vaccins oraux contre le choléra ont été universellement reconnus comme outil essentiel pour lutter contre ce fléau; sans la persévérance des Drs Clemens et Holmgren, nous n'aurions peut-être jamais obtenu les vaccins vitaux dont nous disposons aujourd'hui (Figure 1).

SYSTÈME D'ASSAINISSEMENT

Installations d'une région permettant de produire de l'eau potable saine et propre, et de gérer et d'éliminer les déchets humains.

ÉPIDÉMIOLOGISTE

Personne qui étudie la santé et les maladies au niveau de la population.

IMMUNOLOGISTE

Personne qui étudie les défenses immunitaires du corps humain.

FIGURE 1

Au cours des 40 dernières années, le partenariat de Clemens et Holmgren a donné des résultats remarquables en santé mondiale. De la découverte du mécanisme de défense du corps contre le choléra, au développement d'un vaccin oral exploitant cette découverte, ces étapes sont le fruit d'une collaboration à long terme.

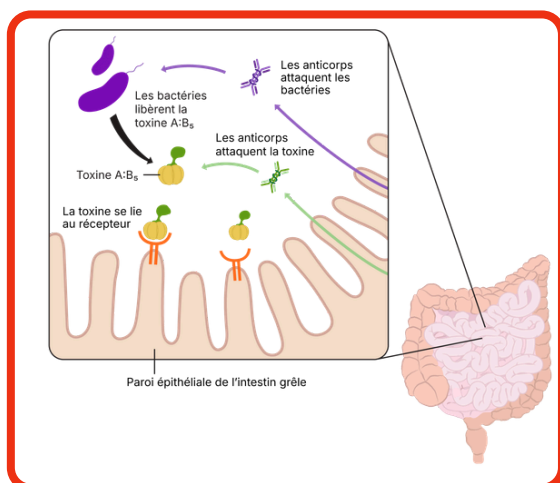
CRÉATION DE DUKORAL, LE PREMIER VOC PRÉQUALIFIÉ PAR L'OMS

Dans les années 1960, le choléra se propageait rapidement en Asie, malgré l'existence d'un vaccin injectable contre le choléra utilisé depuis plus de 70 ans. Des études menées auprès de milliers de personnes ont montré que ce vaccin injectable n'offrait qu'une protection à court terme, d'une durée de trois à six mois, et que même dans ce cas, il ne réduisait les cas de choléra que d'environ 50%. Dans les années 1970, l'Organisation mondiale de la santé (OMS) avait cessé de recommander les vaccins injectables contre le choléra et de nouvelles solutions de remplacement étaient à l'étude.

Pour développer un vaccin plus efficace, les scientifiques devaient d'abord mieux comprendre comment le choléra causent la maladie. En Suède, le Dr Holmgren et son équipe ont étudié la bactérie *Vibrio cholerae*, identifiant la structure et la fonction de la toxine qu'elle produit, responsable des symptômes les plus graves de la maladie: diarrhée sévère et déshydratation.

Leur recherche a permis de mettre en lumière la structure de la toxine, montrant qu'elle comporte cinq éléments de fixation cellulaire (B) reliés à un élément toxique actif (A). C'est ainsi qu'elle a été nommée **toxine A:B₅**. Ils ont également identifié le **récepteur** dans l'intestin humain auquel les éléments B se lient, qui possède un mécanisme de type clé et serrure. Lorsque les cinq éléments B (la clé) se fixent au récepteur (la serrure), l'élément A toxique est absorbé par le corps et libéré dans les cellules, ce qui lui permet de devenir actif et de nous rendre malades avec des symptômes comme des vomissements et de la diarrhée.

L'équipe a aussi découvert que les mécanismes de défense primaires de l'organisme contre le choléra, à savoir des protéines appelées **anticorps**, sont fabriqués par le **système immunitaire** local dans l'intestin même (**Figure 2**). Ces découvertes ont ouvert la voie à l'élaboration d'un nouveau vaccin.



RÉCEPTEUR

Protéine qui reçoit un signal (souvent un message chimique comme une hormone) et qui produit une réponse ; on le trouve fréquemment dans les systèmes biologiques. Dans le cas de la toxine du choléra, elle se lie à un récepteur dans l'intestin et provoque la maladie.

ANTICORPS

Protéine produite par notre système immunitaire pour lutter contre les bactéries et les virus. Les anticorps contre le choléra sont produits spécifiquement dans l'intestin, mais les anticorps contre des maladies plus générales peuvent être produits à différents endroits de l'organisme.

SYSTÈME IMMUNITAIRE

Le réseau de défense de l'organisme contre les germes tels que les virus et les bactéries.

FIGURE 2

Dans l'intestin grêle, les bactéries du choléra libèrent des toxines A:B₅. Ces toxines se lient aux récepteurs attachés à la paroi épithéliale de l'intestin grêle. Des anticorps sont produits sous la paroi épithéliale. Certains anticorps attaquent la toxine, tandis que d'autres attaquent directement les bactéries.

Les vaccins injectables antérieurs utilisaient une approche fondée sur des cellules mortes entières, contenant des copies inactivées (tuées) de *Vibrio cholerae*. Après la vaccination, le système immunitaire reconnaît la bactérie et commence à produire des anticorps contre celle-ci. Si vous contractez une infection vivante au choléra après votre vaccination, votre système immunitaire sera mieux préparé à se défendre, car il aura déjà produit des anticorps contre le choléra.

De nombreux vaccins vitaux sur lesquels nous comptons aujourd'hui utilisent des versions inactivées du virus pour nous aider à produire des anticorps. Un problème avec le vaccin injectable contre le choléra était qu'il ne stimulait que la production d'anticorps dans le sang, mais non dans l'intestin où les bactéries du choléra sont les plus présentes.

Le Dr Holmgren et son équipe ont donc proposé un vaccin qui pourrait être administré par voie orale. Ils ont montré tant chez les animaux que chez l'humain que le corps produisait significativement plus d'anticorps intestinaux lorsque le vaccin était administré par voie orale plutôt que par injection. L'équipe a également proposé que le vaccin contienne des cellules entières tuées et une forme inactivée de la toxine pour aider le système immunitaire à combattre simultanément la bactérie du choléra et la toxine qu'elle produit. Ces développements ont conduit à la production du premier vaccin oral contre le choléra, le **Dukoral**.

Les Drs Clemens et Holmgren ont commencé à collaborer en 1985 pour réaliser un essai à grande échelle au Bangladesh sur l'efficacité du Dukoral. L'essai a évalué deux versions du vaccin: l'une contenant à la fois la sous-unité B et des cellules entières tuées (VOC BS-WC), et l'autre ne contenant que des cellules entières tuées (VOC WC-seulement). Avec plus de 90 000 participants volontaires à cet essai, les deux versions du Dukoral se sont avérées efficaces, offrant aux participants une protection de 50 à 60% pendant trois ans après avoir reçu une dose. Le Dukoral est alors devenu le premier VOC à obtenir la pré-qualification de l'OMS, une désignation confirmant qu'il respectait les normes mondiales de qualité, de sécurité et d'efficacité.



FIGURE 3

Une seule conversation peut changer le cours d'une carrière. En 1970, peu après avoir terminé son doctorat, Jan Holmgren (à droite) a été incité par son chef de département, Örjan Uchterslony (à gauche), à orienter ses recherches vers le choléra. Avec la septième pandémie de choléra qui se propageait et des vaccins existants largement inefficaces, le Dr Holmgren a été inspiré à contribuer au développement d'un meilleur vaccin. Cette décision l'a mis sur la voie qui a défini sa carrière.

PRODUIRE UN VOC LOCALEMENT AU VIETNAM

Le Vietnam était l'un des nombreux pays d'Asie aux prises avec des épidémies de choléra dans les années 1960 et 1970. Lorsque les résultats de l'essai mené au Bangladesh ont été publiés à la fin des années 1980, un professeur vietnamien a demandé aux Drs Holmgren et Clemens la permission de produire et de tester une version locale du VOC WC-seulement, alors moins chère que le VOC BS-WC. Le Dr Holmgren a contribué au transfert au Vietnam de la technologie de production du vaccins WC-seulement, tandis que le Dr Clemens a aidé à la réalisation d'autres essais à grande échelle pour évaluer son efficacité. Ces études ont révélé que le vaccin offrait une protection pendant environ trois à cinq ans. Depuis les années 1990, plus de 11 millions de doses des vaccins produits localement, ORC-Vax / mOrcVax, ont été administrées, contribuant de manière significative au succès de la lutte contre le choléra au Vietnam.

Bien que le vaccin mORC-Vax ait été incroyablement utile en soi, il n'était pas sans comporter des limites. L'Agence nationale de réglementation (ANR) du Vietnam n'a pas été approuvée par l'OMS et, par conséquent, n'était pas admissible à une autorisation pour une utilisation hors du pays. De plus, le Dukoral était considéré comme trop coûteux pour une utilisation en santé publique à ce stade. Pour les Drs Clemens et Holmgren, ce défi a marqué le début de la prochaine étape de leur travail: trouver un moyen de rendre les vaccins oraux contre le choléra disponibles à l'échelle mondiale.



FIGURE 4

Jan Holmgren (à l'extrême gauche) et John Clemens (à l'extrême droite), photographiés avec des collègues au Vietnam.

SURMONTER LES LIMITATIONS EN DÉVELOPPANT LE VOC SHANCHOL

En 1999, le Dr Clemens était devenu directeur de l'Institut international des vaccins (IVI). Lui et le Dr Holmgren ont poursuivi leur collaboration sur les VOC, modifiant la composition d'ORC-Vax et transférant sa production à Shantha Biotechnics, une entreprise indienne approuvée par l'OMS. Ils ont mené un autre essai à grande échelle sur le terrain et ont constaté que le vaccin VOC produit en Inde, appelé Shanchol, pouvait conférer une protection de 60 % pendant au moins cinq ans. En 2009, le Shanchol, dont le coût n'était que de 1,85 \$ US par dose, a reçu la préqualification de l'OMS, ce qui a permis son utilisation partout dans le monde.

Malgré ces succès, certaines organisations de premier plan en santé mondiale n'ont pas été convaincues que les VOC étaient suffisamment efficaces pour jouer un rôle majeur dans la lutte contre le choléra. Ils craignaient que les VOC puisse décourager les autorités locales d'investir dans de meilleures infrastructures d'eau et d'assainissement; les systèmes d'égouts mal construits et mal gérés sont une des principales raisons pour lesquelles le choléra peut se transmettre si rapidement.

Avant que des VOC comme le Shanchol puissent être distribués dans le reste du monde, les Drs Clemens et Holmgren devaient prouver à la collectivité mondiale de la santé que sa distribution à grande échelle en vaudrait la peine.

Afin de répondre à ces préoccupations, les Drs Clemens et Holmgren ont lancé une vaste étude multinationale, appelée DOMI, leur plus grand projet à ce jour. Alors que leurs essais précédents portaient sur l'efficacité des vaccins, le projet DOMI s'est davantage concentré sur les aspects logistiques de la distribution de vaccins à l'échelle mondiale. Le projet a abordé plusieurs questions clés, notamment celle de savoir s'il y a une demande suffisante pour un VOC, si la distribution à grande échelle est possible et si les programmes de vaccination peuvent réduire le fardeau sanitaire et économique du choléra à un bon ratio coût-efficacité. Trouver des réponses à ces questions était essentiel pour montrer aux décideurs à quel point les VOC étaient nécessaires.

L'un des résultats les plus importants de l'étude était que les VOC protégeaient non seulement les personnes vaccinées, mais protégeaient aussi indirectement les membres non vaccinés de la collectivité. Cela était dû à un phénomène d'immunité collective: lorsque suffisamment de personnes sont vaccinées contre une maladie, cela limite sa propagation aux personnes non vaccinées. La capacité des VOC à fournir l'immunité collective indiquait également qu'il serait rentable de les distribuer en raison de la réduction du nombre total de cas de choléra, et donc du fardeau économique de la maladie. Les Drs Clemens et Holmgren ont compilé ces preuves dans un rapport complet, faisant valoir à l'OMS que les VOC étaient essentiels aux efforts mondiaux de lutte contre le choléra.

LE RÉSULTAT FINAL

L'article des Drs Clemens et Holmgren a transformé la politique de santé mondiale pour le choléra. Publié durant une épidémie de choléra dévastatrice en Haïti, il a renforcé la reconnaissance croissante des VOC comme outil important dans la lutte contre les épidémies. En 2011, l'OMS a recommandé à tous les pays déjà touchés par le choléra ou menacés de l'être d'utiliser les VOC Shanchol ou Dukoral dans leurs programmes de lutte contre le choléra. En 2013, le Shanchol était acheté et utilisé pour le stock mondial de VOC. Les travaux des Drs Clemens et Holmgren ont également joué un rôle important dans l'élaboration de l'initiative de l'OMS «Mettre fin au choléra: Feuille de route mondiale pour 2030, qui a débuté en 2017. Cette initiative vise à éliminer essentiellement les décès attribuables au choléra et la transmission de la maladie d'ici 2030.

Aujourd'hui, plus de 100 millions de doses des VOC développés grâce aux travaux des Drs Clemens et Holmgren ont été administrées dans le monde entier. Ces vaccins sont maintenant au cœur des efforts mondiaux de lutte contre le choléra et sont régulièrement déployés en réponse à des épidémies et des urgences humanitaires. Grâce à quatre décennies de recherche en laboratoire, d'essais cliniques et de collaboration internationale, des VOC ont été mis en place pour protéger les collectivités vulnérables partout dans le monde.

Article rédigé par Leanne Cherry

Illustré par Heather Ng-Cornish

Cet article a été revu par les Drs John Clemens et Jan Holmgren et leurs collègues du point de vue de sa précision et de son accessibilité.

RENCONTREZ LES SCIENTIFIQUES :



John Clemens est épidémiologiste des maladies infectieuses dont les recherches ont porté sur l'élaboration et l'évaluation de vaccins dans les populations touchées par des maladies infectieuses. Diplômé de l'Université Stanford et de l'Université Yale, il a dirigé le premier essai d'efficacité d'un vaccin oral contre le choléra à l'icddr,b au Bangladesh. Il est ensuite devenu le premier directeur général de l'Institut international du vaccin, où il a dirigé l'équipe qui a développé le Shanchol, un vaccin oral contre le choléra devenu un outil important pour la prévention du choléra dans le monde. Le Dr Clemens a également occupé des postes de direction à UCLA et à l'icddr,b et il est actuellement conseiller scientifique principal auprès du Directeur général de l'Institut international des vaccins.

Jan Holmgren est médecin-chercheur et professeur titulaire à l'Université de Göteborg en Suède. Ses recherches ont permis de mieux comprendre le choléra, l'immunité muqueuse et la vaccination. Le Dr Holmgren et ses collègues ont contribué à découvrir comment la toxine du choléra interagit avec les cellules humaines et ont identifié des mécanismes immunitaires importants qui protègent contre la maladie. Cette recherche a contribué au développement de Dukoral, le premier vaccin efficace contre le choléra par voie orale, et a permis la mise au point et la production de vaccins supplémentaires contre le choléra par voie orale à l'échelle mondiale. Ses travaux ont eu un impact majeur sur la prévention du choléra et l'élaboration de vaccins qui stimulent les réponses immunitaires protectrices sur les surfaces muqueuses.



EXAMEN DE L'ACCESSIBILITÉ POUR LES JEUNES

Cet article a été examiné par des élèves du secondaire par l'entremise de la Canadian Association for Girls in Science (CAGIS) – le plus grand et le plus ancien club canadien de STEM (sciences, technologie, ingénierie et mathématiques) pour les filles et les jeunes de tous genres, âgés de 7 à 17 ans. Fondé en 1992, ce club primé stimule l'intérêt pour les STEM (sciences, technologies, ingénierie et mathématiques) grâce à des programmes virtuels et des clubs locaux qui organisent des visites de laboratoires, d'ateliers et des sites sur le terrain pour rencontrer des mentors et participer à des activités amusantes et pratiques. Leur rétroaction réfléchie sur la clarté, l'accessibilité et la mobilisation des lecteurs a contribué à façonner la version finale de cet article et à s'assurer qu'elle est attrayante et accessible pour les jeunes lecteurs.



Rhythm Sehgal • 7^e année

« J'espère étudier en sciences de la santé et en génomique pour faire de nouvelles découvertes en santé »



Rose Isakson • 8^e année

« J'espère étudier la biologie, en particulier le comportement animal. »



Celine C.A. Chen • 9^e année

« J'espère étudier l'informatique biomédicale et j'aimerais découvrir comment la technologie peut améliorer les soins de santé. »



Hargun Kaur • 9^e année

« Je m'intéresse aux sciences environnementales et à la manière dont les STEM peuvent contribuer à créer un avenir plus durable. »



gairdner

SCIENCE WEEK

présenté par la **Fondation Krembil**

gairdner

CONNECTS

LES PRIX CANADA GAIRDNER AWARDS

gairdner.org/fr

 @GairdnerAwards